Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II, Direktor: Prof. Dr. med. R. Jakob

MECHANIK UND KONTRAKTILITÄTSRESERVEN DES LINKEN RATTENVENTRIKELS NACH LANGDAUERNDEM SCHWIMMTRAINING

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Oswald PUHM
aus Stuttgart

1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II, Direktor: Prof. Dr. med. R. Jakob

MECHANIK UND KONTRAKTILITÄTSRESERVEN DES LINKEN RATTENVENTRIKELS NACH LANGDAUERNDEM SCHWIMMTRAINING

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Oswald PUHM
aus Stuttgart

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. med H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. R. Jakob
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. D. Jeschke

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODEN	5
2.1. Versuchstiere	5
2.2. Schwimmtraining	5
2.3. Versuchsablauf	6
2.4. Kontraktilitätssteigerung durch Ca^{++}-Ionen	8
2.5. Registrierung und Eichung	11
2.6. Auswertung	13
2.6.1. Drucke und Volumina	13
2.6.2. Berechnung der Wandspannung	14
2.6.3. Berechnung des Elastizitätsmoduls	15
2.6.4. Berechnung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen	16
2.6.5. Statistische Auswertung	19
3. ERGEBNISSE	20
3.1. Herz- und Körpergewichte	20
3.2. Herzmechanik in der isovolumetrischen Phase	22
3.2.1. Druck-Volumen-Beziehungen	22
3.2.2. intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit	26
3.2.3. Wandspannungen und physikalische Eigenschaften der erschlafften Ventrikelwandung	30
3.2.4. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen	34
3.3. Betrachtung der Austreibungsphase	36
3.4. Einfluß von Ca^{++}-Ionen auf die Herzmechanik in der isovolumetrischen Phase	47
3.4.1. Druck-Volumen-Beziehungen	47
3.4.2. intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit	52

Seite

3.4.3. Wandspannungen und physikalische Eigenschaften der erschlafften Ventrikelwandung 56
3.4.4. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen 59
3.4.5. Formale Analyse des isovolumetrischen Mechanogramms am Optimum der Druck-Volumen-Beziehungen 62

4. METHODENKRITIK 70

4.1. Training 70
4.2. Versuchsanordnung 71
4.3. Druckmessung 71
4.4. Bestimmung des Herzinnenvolumens 72
4.5. Schlagvolumenbestimmung 73
4.6. Berechnung der Wandspannung und des Elastizitätsmoduls 74
4.7. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen 75
4.8. Positive Inotropie durch Ca^{++}-Ionen 77

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 79

5.1. Betrachtung der isovolumetrischen Phase 79
5.2. Betrachtung der auxotonischen Phase 88
5.3. Messung der Kontraktilitätsreserven durch Ca^{++}-Stimulation 93
5.4. Schlußfolgerungen 101

6. ZUSAMMENFASSUNG 104

7. LITERATURVERZEICHNIS 111

1. EINLEITUNG

Der Einfluß von körperlicher Arbeit auf die Größe des Herzens wurde erstmals von ROBINSON (1748) beschrieben. Er stellte fest, daß kleine, magere, aber muskelkräftige Tiere ein im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht großes Herz haben, und daß die Herzen wilder Tiere größer sind als die domestizierter Tiere. In der Folgezeit bestätigten mehrere Untersucher (Lit. bei REINDELL u. Mitarb., 1960) den Zusammenhang zwischen den an die jeweilige Lebensweise geknüpften Leistungsanforderungen und dem relativen Herzgewicht bei verschiedenen Wirbeltierarten.

1899 hat HENSCHEN den Begriff "Sportherz" in die Humanmedizin eingeführt. Er fand perkutorisch bei Skilangläufern, bei Sportlern mit starker Dauerbelastung also, häufig ein vergrößertes Herz, wobei er bemerkte, daß die besten Skiläufer über die größten Herzen verfügten. Wenig später wurde dieser Befund röntgenologisch gesichert, so daß kaum noch Zweifel an dem Einfluß körperlicher Belastung auf die Herzgröße bestehen konnten.

Unerklärlich war hingegen lange Zeit die scheinbar paradoxe Feststellung, daß die Träger von Sportherzen zu so enormen Höchstleistungen fähig waren und über sehr große Leistungsreserven verfügten, wogegen das Sportherz selbst als latent insuffizientes Organ gelten mußte, denn nach der damaligen Auffassung war jede Art einer Herzvergrößerung eine krankhafte Veränderung.

Heute wird eine Zunahme der Herzmuskelmasse ganz neutral als adaptiver Vorgang des Organismus an eine chronische Mehrbelastung gedeutet. Die auslösende Ursache kann eine Druckbelastung (z.B. Aorten- oder Pulmonalstenose, Hypertonie), eine Volumenbelastung (z.B. Klappeninsuffizienz, Shunt, Anämie) oder auch die Anpassung an den erhöhten

Sauerstoff- und Substratbedarf des Organismus sein, etwa infolge körperlichen Trainings.

Es ist insbesondere das Verdienst der Arbeitsgruppe um REINDELL, darauf hingewiesen zu haben, daß ein großes Herz durchaus nicht immer Zeichen einer Erkrankung des Organs ist. Der Literatur über die Anatomie des Sportherzens (bei REINDELL u. Mitarb., 1960) ist zu entnehmen, daß das Gewicht der untersuchten Organe ausnahmslos unter 500 Gramm liegt, der Grenze also, die LINZBACH (1948) als kritisch für die strukturelle Anpassung des Herzens bezeichnet hat. Die Größenzunahme des Sportherzens ist nach LINZBACH durch ein harmonisches Wachstum aller Herzteile bedingt, wobei die Proportionalität von Muskelmasse und Weite der Herzhöhlen gewahrt bleibt. REINDELL und DELIUS (1948) prägten hierfür den Begriff der "regulativen Dilatation", nahmen dabei jedoch offenbar an, daß eine funktionelle Komponente im Sinne einer Tonusminderung beteiligt ist. Da eine Tonusminderung bei trainingshypertrophierten Herzen ausgeschlossen werden kann (HEPP und Mitarb., 1974), wird diese Art der Hypertrophie besser als regulative Herzvergrößerung bezeichnet.

Es gibt mittlerweile eine große Anzahl sportmedizinischer Veröffentlichungen, die aus klinischer Sicht die vergrösserte Leistungsbreite des Sportherzens darstellen (z.B. REINDELL u. Mitarb., 1960; ROSKAMM u. Mitarb., 1960; BEVEGARD u. Mitarb., 1963). Es ist jedoch notwendig, diese deskriptiven Befunde auf muskelphysiologische Parameter zurückzuführen.

Die ersten diesbezüglichen Analysen wurden von GRIMM u. Mitarb. (1963) veröffentlicht, die aus nach körperlichem Training unveränderten Längen-Spannungs-Beziehungen bei Rattenherzen auf eine gleichbleibende querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit schlossen. CREWS u. ALDINGER (1967) und PENPARGKUL u. SCHEUER (1970) deuteten die Zunahme des

ventrikulären Gipfeldrucks und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit als eine gesteigerte myokardiale Leistungsfähigkeit. SCHEUER u. STEZOSKI (1972) beobachteten eine doppelt so hohe Hypoxietoleranz der trainierten Herzen. BHAN und SCHEUER (1972) stellten als wesentliches Kriterium der Trainingshypertrophie eine erhöhte Myosin-ATPase-Aktivität heraus, von der sie auf eine vergrößerte Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements schlossen.

Schließlich wurden von unserer Arbeitsgruppe Untersuchungen an Herzen trainierter Ratten vorgenommen, sowohl am Papillarmuskelpräparat (GOLTZ u. Mitarb., 1972; KÄMMEREIT u. Mitarb., 1975) als auch am Gesamtventrikel in situ (HEPP u. Mitarb., 1974). Dabei wurden systematische Analysen des isometrischen Mechanogramms, der Druck-Volumen- und Längen-Spannungs-Beziehungen, der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen sowie der elastischen Wandeigenschaften durchgeführt. Übereinstimmend kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, daß die myokardiale Leistungsfähigkeit nach körperlichem Training auf keinen Fall vermindert, sondern eher erhöht ist.

Alle diese Untersuchungen wurden nach maximal 8 bis 12-wöchigem Training unter isometrischen Bedingungen durchgeführt. Dabei blieben einige Probleme offen, vor allem alle Fragen, die mit der Mechanik der Austreibungsphase zusammenhängen. Außerdem schien die Frage interessant zu sein, inwieweit nach längerdauerndem Training zusätzliche Veränderungen eintreten.

Die vorliegende Arbeit bietet aufgrund elektromagnetischer Stromstärkemessungen die Möglichkeit, die Austreibungszeit zu analysieren, Aussagen über die Auswurffraktion und die Auswurfgeschwindigkeit zu machen und die Parameter der Austreibungsphase mit denen der isovolumetrischen Phase zu vergleichen. Weiterhin ergibt sich die Möglichkeit eines Vergleichs mit den Ergebnissen der isovolumetrischen Phase,

die nach kürzer dauernder Trainingszeit gewonnen wurden. Schließlich stellt sich auch die Frage, inwieweit die vorliegenden Resultate vom Gesamtventrikel in situ mit den Ergebnissen vom isolierten Streifenpräparat übereinstimmen.

Als ein weiterer Gesichtspunkt soll in dieser Arbeit durch Ca^{++}-Stimulation untersucht werden, ob die trainingshypertrophierten Herzen auf inotrope Intervention noch mit einer Steigerung der myokardialen Leistungsfähigkeit reagieren. Das Ausmaß der inotropen Wirkung auf Kontroll- und "Sportherzen" soll verglichen werden, besonders hinsichtlich der Frage, inwieweit der Kontraktionsablauf des nichthypertrophierten Herzens durch Ca^{++}-Applikation an den Kontraktionsablauf des trainingshypertrophierten Herzens angeglichen werden kann.

Derartige Analysen könnten einen gewissen Hinweis geben für den Mechanismus, der einer gesteigerten myokardialen Leistungsfähigkeit beim trainierten Herzen zugrunde liegt.

2. METHODEN

2.1. Versuchstiere

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf Untersuchungen an insgesamt 94 männlichen Albinoratten vom Typ Sprague-Dawley. Zu Beginn der Versuche waren die Tiere 60 Tage alt, ihr Körpergewicht betrug 140 - 150 Gramm. Die Ratten wurden in Drahtkäfigen gehalten und erhielten unbeschränkt Standardtrockenfutter und Leitungswasser. Während die Kontrolltiere ständig in ihrem Stall blieben, absolvierten 46 Tiere ein tägliches Schwimmtraining.

2.2. Schwimmtraining

Zur Erzeugung einer ausschließlich trainingsbedingten Herzhypertrophie galt es, die Streßbelastung der Tiere möglichst gering zu halten. In Anlehnung an STEVENSON u. Mitarb. (1964), PENPARGKUL und SCHEUER (1970), SCHEUER und STEZOSKI (1972), HEPP u. Mitarb. (1974) und KÄMMEREIT u. Mitarb. (1975) wurde das Training folgendermaßen gestaltet:

Die Ratten schwammen in zwei Becken mit insgesamt 0,96 m^2 Oberfläche und einer Mindestwassertiefe von 0,35 m. Bei diesen Ausmaßen war ein individuelles Schwimmen gewährleistet, ein ökonomisches Treibenlassen an der Wasseroberfläche dagegen unmöglich. Die Wassertemperatur betrug 36 - 37° C, die Lufttemperatur 24° C.

Die anfängliche Schwimmdauer von 5 Minuten wurde innerhalb von 4 Wochen kontinuierlich auf 120 Minuten gesteigert und blieb dann bei dieser Zeit. Dabei schwammen die Tiere nie bis zur totalen Erschöpfung. Das Training erfolgte täglich, mit durchschnittlich einem Ruhetag in zwei Wochen.

Der Beginn der Messungen erfolgte 16 Wochen nach Aufnahme des Trainings. Da sich die Versuche über insgesamt 4 Wochen erstreckten, wurden die Tiere solange weitertrainiert, bis sie zum Versuch kamen. Die gesamte Trainingsdauer der untersuchten Tiere betrug daher durchschnittlich 198 Stunden in 18 Wochen.

2.3. Versuchsablauf

In Urethan-Narkose (1,4 g/kg Körpergewicht intraperitoneal) wurden die Tiere tracheotomiert. Die Beatmung der Tiere erfolgte unmittelbar nach Eröffnung der Pleurahöhle über einen Trachealtubus mit einem inneren Durchmesser von 1,5 mm durch eine Starlingpumpe mit einer Frequenz von etwa 50/min.

Anschließend wurde der rechte Nervus Vagus zusammen mit der Arteria carotis communis im Bereich des Halses freipräpariert. Durch abgestufte Vagusreizung sollte eine Frequenzvariation zwischen über 300 Schlägen/min (spontan) und etwa 120/min erzielt werden. Die elektrische Reizung erfolgte durch Rechteckimpulse unterschiedlicher Amplitude bei einer Impulsbreite von 2 msec und einer Reizfrequenz von 50 Hz über den Stimulator T und die HSE Isoliereinheit der Firma Sachs. Zur Reizübertragung wurden dem Vagus-Carotis-Strang kleine, U-förmig gebogene Kupferelektroden angelegt.

Der Thoraxraum wurde eröffnet durch einen medianen Schnitt durch das Sternum. Das Anbringen zweier Klemmen an den beiden Thorax-Schnittkanten konnte einerseits dem Auftreten größerer Blutungen aus den Interkostalgefäßen vorbeugen, andererseits wurden durch vorsichtiges Auseinanderziehen der Thoraxhälften das Herz und die großen Gefäße leicht freigelegt und ein ausreichend großes Operationsfeld geschaffen.

Nach Eröffnung des Perikards wurde der linke Ventrikel im Bereich der Herzspitze mit einer Stahlkanüle No. 1 punktiert, die über einen Dreiwegehahn mit einem Druckaufnehmer (Statham Transducer P 23 Db) verbunden war. Das gesamte Druckaufnahmesystem war zuvor mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung, einer Mischung aus NaCl-Lösung und Liquemin^{R} im Verhältnis 9 : 1, unter Vermeidung von Luftblasen gefüllt worden. Das Drucksignal des linken Ventrikels wurde nach Verstärkung (Hellige Meßbrücke TF 19) zur Registrierung der 1. Ableitung dp/dt durch den Analog Computer BL-622 (Biotronex Laboratory, Silver Spring, Maryland) ungefiltert differenziert, gleichzeitig zur genauen Erfassung des enddiastolischen Druckes zusätzlich ca. 10-fach verstärkt (Hellige DC).

Zur Stromstärkebestimmung des Blutes wurde um die Aorta ascendens ein elektromagnetischer Flowmeßkopf (Biotronex Flow Transducer) mit einem inneren Durchmesser von 2 mm gelegt, der mit dem Biotronex Electromagnetic Blood Flowmeter BL-610 verbunden war. Dieses Signal wurde noch ungefiltert differenziert und, zur Schlagvolumenbestimmung, über die Zeit integriert. Als Differenzier- und Integriereinheit diente der Biotronex Analog Computer BL-620.

Schließlich wurde die sorgfältig freipräparierte linke Arteria carotis communis mit einer Stahlkanüle No. 20 punktiert. Die Messung des phasischen Systemdrucks erfolgte durch einen Statham P 23 Db Druckaufnehmer in Verbindung mit dem Hottinger Meßverstärker KWS/II-5. Ein Verstopfen der feinen Nadelöffnung durch Blutgerinnsel wurde, falls erforderlich, durch Injektion heparinisierter NaCl-Lösung über einen Seitenhahn verhindert.

Bei jedem Versuch wurden zunächst auxotonische Herzaktionen aufgezeichnet, wobei eine Frequenzvariation durch graduierte Vagusreizung und verschiedene Vordehnungen

durch intermittierende Stauung der Vena cava inferior erzielt wurden. Danach wurde der Flowmeßkopf vorsichtig von der Aorta entfernt, anschließend wurde unter isovolumetrischen Bedingungen gemessen. Isovolumetrische Herzaktionen wurden durch kurzfristiges Abklemmen der Aorta ascendens mittels stumpfer Pinzette hervorgerufen. Unterschiedliche Füllungen des linken Ventrikels wurden wiederum durch variierenden Cavastau erreicht.

Zur Bestimmung der diastolischen Minimakurve wurden am Versuchsende um die Aorta ascendens und um die Vorhof-Kammer-Grenze Ligaturen gelegt und der rechte Ventrikel eröffnet. Nach vollständiger Entleerung des linken Ventrikels wurden über einen Seitenhahn 0,3 cm^3 heparinisierte Kochsalzlösung injiziert und mittels einer Tuberkulinspritze jeweils 0,05 cm^3 entnommen, wobei der Druckverlauf im noch schlagenden linken Ventrikel aufgezeichnet wurde. Anschließend wurde durch Herabziehen des Herzens von der Stahlkanüle die Nullinie über die unverändert liegende Kanüle registriert.

Nach Abschluß des Versuchs wurde das Herz herausgeschnitten und sorgfältig freipräpariert. Der rechte Ventrikel und die beiden Vorhöfe wurden vom linken Ventrikel abgetrennt. Danach wurden auf einer Mettler Präzisionswaage, Typ B 6, das Gewicht des linken Ventrikels einschließlich Septum, sowie das Gewicht des gesamten Herzens bestimmt.

2.4. Kontraktilitätssteigerung durch Ca^{++}-Ionen

Bei jeweils 15 Versuchstieren beider Kollektive wurde eine Kontraktilitätssteigerung durch Gabe von Ca^{++}-Ionen induziert. Hierzu wurden nach intraventrikulärer Injektion von 0,5 cm^3 40 mM $CaCl_2$-Lösung, das entspricht $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Ca^{++}, Registrierungen unter isovolumetrischen Bedingungen vorgenommen. Durch alternierende Applikation von 0,5 cm^3

NaCl-Lösung konnte nachgewiesen werden, daß die nach Ca^{++}-Gabe beobachtete Erhöhung der gemessenen Parameter nicht ausschließlich durch das zugeführte Volumen bedingt ist, sondern daß wirklich der positiv inotrope Effekt der Ca^{++}-Ionen entscheidend ist. Bei einigen Versuchen wurden, um den Volumenzuwachs möglichst gering zu halten, vor jeder Ca^{++}-Gabe 0,8 cm^3 Blut abgesaugt; davon wurden 0,3 cm^3 verworfen, die restlichen 0,5 cm^3 Blut wurden mit 0,5 cm^3 $CaCl_2$-Lösung appliziert, so daß der Volumenzuwachs lediglich 0,2 cm^3 betrug.

In Vorversuchen war festgestellt worden, daß die Ca^{++}-bedingte Kontraktilitätssteigerung einige Schläge nach Ca^{++}-Injektion einsetzt und mindestens 60 sec lang anhält. Schließlich werden die Ausgangswerte wieder erreicht. Mit den Messungen wurde daher unmittelbar nach Ca^{++}-Gabe begonnen, sie dauerten nicht länger als 10 sec. Die Registrierungen erfolgten also alle in der Phase der maximalen positiv inotropen Wirkung der zugeführten Ca^{++}-Ionen (Abb. 1).

Weiterhin hatte sich gezeigt, daß der maximale inotrope Effekt bereits bei einer verabreichten Ca^{++}-Menge von $2 \cdot 10^{-5}$ Mol auftritt und daß bei höheren Dosen keine zusätzliche Inotropiesteigerung mehr zu beobachten war.

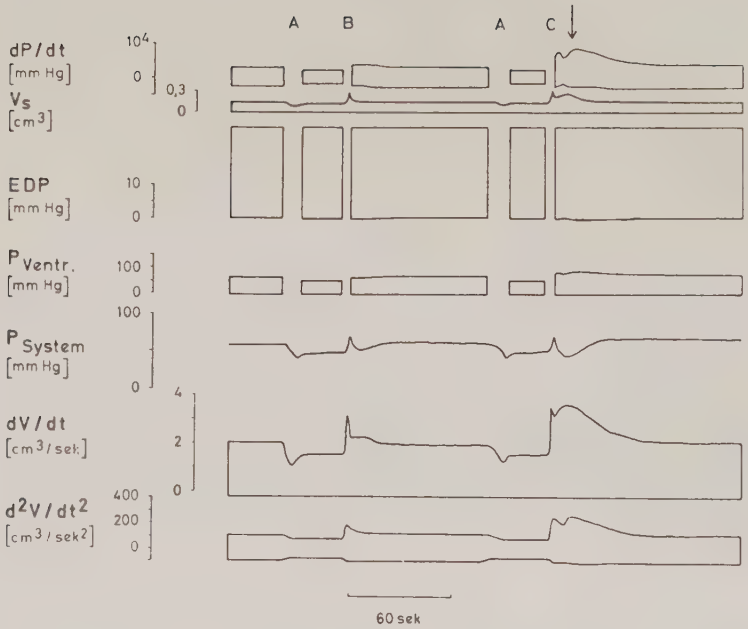


Abb. 1:

Registrierung unter auxotonischen Bedingungen. Vorversuch. Papiervorschub 1 mm/sek. Als Hüllkurven sind aufgezeichnet (von oben nach unten):

- 1. Differentialquotient des linksventrikulären Druckes
- Schlagvolumen, Integral der phasischen Stromstärkekurve
- enddiastolischer Ventrikeldruck, als Fußpunkt der Hüllkurve ablesbar
- Druckamplitude im linken Ventrikel
- zentraler Systemdruck
- phasische Stromstärke in der Aortenwurzel
- 1. Differentialquotient der Stromstärkekurve

Fortsetzung Abb. 1

Die oben angeführten Symbole bedeuten:

A Aderlaß 0,8 cm^3
B intraventrikuläre Gabe von 0,5 cm^3 Blut + 0,5 cm^3 physiologische Kochsalzlösung
C intraventrikuläre Gabe von 0,5 cm^3 Blut + 0,5 cm^3 40 mM $CaCl_2$-Lösung

Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt an, ab dem bei den Versuchen mit schnellem Papiervorschub unter isovolumetrischen Bedingungen registriert wurde.

Der dabei festgestellte Anstieg sämtlicher Parameter ist nicht durch den Volumenzuwachs bedingt, sondern beruht eindeutig auf dem inotropen Effekt der Ca^{++}-Ionen.

2.5. Registrierung und Eichung

Die gemessenen Parameter (Ventrikeldruck, enddiastolischer Druck, 1. Differentialquotient des Drucks dp/dt, die Stromstärke in der Aorta ascendens, 1. Differentialquotient der Stromstärke d^2V/dt^2, das Integral des phasischen Flow und der Systemdruck) wurden mit einem Siebenkanal-Direktschreiber der Firma Hellige bei einem Papiervorschub von 250 mm/sek registriert (Abb. 2). Während der Messungen wurde zur Vermeidung von atmungsbedingten Schwankungen der registrierten Parameter die Beatmung kurzfristig unterbrochen.

Nach jedem Versuch wurden der Ventrikeldruck, der enddiastolische Druck und der Systemdruck mit einem Quecksilbermanometer geeicht. Die Eichung der Differentialquotienten dp/dt und d^2V/dt^2 erfolgte mittels eines Funktionsgenerators (Modell 5100 A, Krohn-Hite, Cambridge, USA) anhand der Gleichung

$$\underset{(d^2V/dt^2)}{dp/dt} = 2\pi \cdot \text{Frequenz} \cdot \underset{\text{(Flowamplitude)}}{\text{Druckamplitude}}$$

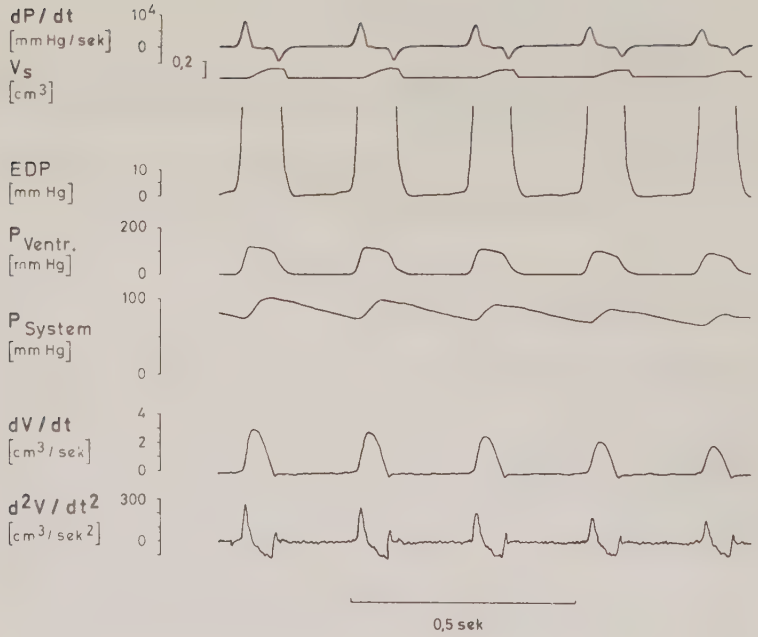


Abb. 2:

Registrierung unter auxotonischen Bedingungen während eines Cava-Stau's. Papiervorschub 250 mm/sek.

Durch die Drosselung des venösen Rückstroms zum Herzen nimmt die diastolische Ventrikelfüllung und damit der enddiastolische Druck ab. Infolgedessen nehmen die Volumenstromstärke und das Schlagvolumen ab, ebenso der im Ventrikel entwickelte Druck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit. Der Systemdruck kann nicht mehr aufrechterhalten werden und sinkt ebenfalls ab.

Registrierte Größen wie in Abb. 1.

Zur Eichung des Flowmeters wurde der Meßkopf um eine präparierte Rattenaorta gelegt, durch die ein definiertes Volumen (10 cm^3 Rinderblut) in einer bestimmten Zeit geschickt und der Verlauf der phasischen Stromstärkekurve aufgezeichnet wurde. Die Eichung des Integrals der Stromstärkekurve erfolgte mit Hilfe einer Eichkurve, die anhand von Korrelationen zwischen der planimetrisch ermittelten Fläche unter der Stromstärkekurve über die Austreibungszeit und dem gemessenen Ausschlag des Integrals bei einigen Schlägen erstellt wurde.

2.6. Auswertung

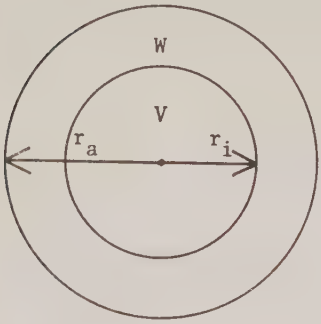
2.6.1. Drucke und Volumina

Die Konstruktion der isovolumetrischen Maximakurve erfolgte anhand von 10 - 15 Einzelwerten isovolumetrischer Drucke, die durch variierenden Cava-Stau bei sehr unterschiedlichen Füllungen des Herzens gewonnen wurden. Die enddiastolischen Volumina wurden durch Korrelation der während des Versuchs gemessenen enddiastolischen Druckwerte mit der am Ende des Versuchs aufgenommenen diastolischen Minimakurve ermittelt.

Das Schlagvolumen wurde entweder planimetrisch als Fläche unter der Flowkurve über die Austreibungszeit bestimmt oder nach Aufstellen einer Eichkurve als Ausschlag des Integrals direkt abgelesen. Das Innenvolumen des linken Ventrikels zu einer beliebigen Zeit der Herzaktion errechnet sich als Differenz zwischen dem enddiastolischen Volumen und dem bis dahin ausgetriebenen Volumen.

2.6.2. Berechnung der Wandspannung

Die Berechnung der diastolischen und systolischen Spannung sowie die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung im Ventrikelmyokard erfolgte anhand eines dickwandigen Kugelmodells (SANDLER und DODGE, 1963). Die mathematische Herleitung der Formeln bei HEPP u. Mitarb., 1974.



r_i = innerer Radius
r_a = äußerer Radius
V = Ventrikelvolumen
W = Wandvolumen, berechnet aus dem Gewicht des linken Ventrikels, wobei das spezifische Gewicht der Herzmuskulatur = 1 g/cm^3 gesetzt wurde.

Die tangentiale Wandspannung σ einer dickwandigen Hohlkugel kann für jeden Radius r ($r_i \leq r \leq r_a$) durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\sigma = \frac{p \cdot r_i^3}{r_a^3 - r_i^3} \left(\frac{r_a^3}{2r^3} + 1 \right)$$ (SCHWAIGERER, 1955)

Uns interessiert die über die Wandmitte gemittelte Wandspannung $\bar{\sigma}$:

$$\bar{\sigma} = \frac{p \cdot r_i^2}{r_a^2 - r_i^2}$$

Die meßbaren Größen sind aber das Innenvolumen V, das Wandvolumen W und der Ventrikeldruck P. Durch Einsetzen von

$$V = \frac{4\pi}{3} r_i^3 \qquad r_i = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} V}$$

$$V + W = \frac{4\pi}{3} r_a^3 \qquad r_a = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} (V + W)}$$

erhalten wir für die Berechnung der mittleren Wandspannung

$$\bar{\sigma} = \frac{P}{\left[(V+W)\ V\right]^{2/3} - 1}$$

Die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung $d\bar{\sigma}/dt$ ergibt sich, wenn statt des Ventrikeldruckes P dessen 1. Differentialquotient nach der Zeit dp/dt in die entsprechenden Gleichungen eingesetzt wird:

$$d\bar{\sigma}/dt = \frac{dp/dt}{\left[(V + W)\ V\right]^{2/3} - 1}$$

2.6.3. Berechnung des Elastizitätsmoduls

Der Elastizitätsmodul des Myokards wurde anhand der diastolischen Minimakurven ermittelt. Die Bestimmung des Elastizitätsmoduls in Wandmitte E_R erweist sich als weniger kompliziert als die Bestimmung des über den Querschnitt der Ventrikelwand gemittelten Elastizitätsmoduls $\bar{E}$. Da der E-Modul in Wandmitte E_R weitgehend mit dem mittleren Elastizitätsmodul $\bar{E}$ übereinstimmt, wurde nur E_R berechnet.

Für den Elastizitätsmodul in Wandmitte gilt:
(mathematische Herleitung nach GÖLCH bei HEPP und Mitarb. 1974)

$$E_R = 3 \left\{ \frac{VP}{W} - \sigma_R + \left[\frac{\sigma_R}{V} + \frac{W\sigma_R - VP}{W(V+W)} + \frac{\sigma_R}{P} \frac{dP}{dV} \right] \right.$$

$$\left. \frac{V^{1/3} + (V+W)^{1/3}}{V^{-2/3} + (V+W)^{-2/3}} \right\}$$

Dabei beträgt die Spannung σ_R in Wandmitte:

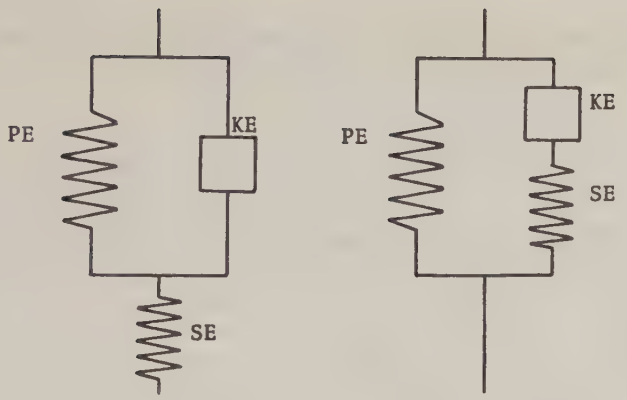
$$\sigma_R = \frac{VP}{W} \left\{ 1 + \frac{4\,(V+W)}{\left[V^{1/3} + (V+W)^{1/3} \right]^3} \right\}$$

Abkürzungen:

E_R = Elastizitätsmodul in Wandmitte
P = Ventrikeldruck
V = Ventrikelinnenvolumen
W = Wandvolumen
dP/dV = Volumenelastizität, bestimmt als Tangente der diastolischen Minimakurve
σ_R = Wandspannung in Wandmitte

2.6.4. Berechnung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung

Die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung wurde berechnet unter Zugrundelegung zweier Modelle, die jeweils aus einem kontraktilen, einem serienelastischen und einem parallelelastischen Element aufgebaut sind.



Voigt-Modell Maxwell-Modell

KE = kontraktiles Element
SE = serienelastisches Element
PE = parallelelastisches Element

Die beiden Modelle unterscheiden sich lediglich in der Anordnung des PE. Während beim Maxwell-Modell die Vorbelastung bei Annahme eines frei verschieblichen KE ausschließlich vom PE getragen wird, wird sie beim Voigt-Modell weitgehend vom SE getragen.

Da die Ruhespannung im Vergleich zur isovolumetrisch entwickelten Spannung gering ist, wird während einer isometrischen Kontraktion die Last praktisch ausschließlich vom SE getragen. Bei isometrischer Kontraktion wird das SE um den gleichen Betrag gedehnt, um den sich das KE verkürzt. Die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung hängt also von der Verkürzungsgeschwindigkeit des KE und von den elastischen Eigenschaften des SE ab:

$$\frac{dK}{dt} = \frac{dl}{dt} \cdot \frac{dK}{dl}$$

Die Steifheit des SE dK/dl ist nach SONNENBLICK (1964) von der momentanen Kraft K linear abhängig:

$$\frac{dK}{dl} = c_1 \cdot K + c_2$$

Für die Verkürzungsgeschwindigkeit des KE ergibt sich somit:

$$\frac{dl}{dt} = \frac{dK / dt}{K \cdot c_1 + c_2}$$

Anstelle von K und dK/dt können die errechneten Werte der mittleren Wandspannung $\bar{\sigma}$ und der Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung $d\bar{\sigma}/dt$ in die Formel eingesetzt werden:

$$\frac{dl}{dt} = \frac{d\bar{\sigma} / dt}{\bar{\sigma} \cdot c_1 + c_2}$$

Für die Konstanten wurden die Werte c_1 = 28 (ROSS u. Mitarb., 1966) und c_2 = 80 p (PARMLEY und SONNENBLICK, 1967) angenommen.

Um die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung einer isovolumetrischen Herzaktion aufzeichnen zu können, wurden der Ventrikeldruck P und dessen 1. Differentialquotient dp/dt alle 4 msek abgelesen und daraus die mittlere Wandspannung $\bar{\sigma}$, sowie die Geschwindigkeit des Spannungsanstiegs $d\bar{\sigma}/dt$ berechnet. In die Formel wurde für $\bar{\sigma}$ die entwickelte Spannung (Maxwell-Modell) und die Gesamtspannung (enddiastolische + entwickelte Spannung; Voigt-Modell) eingesetzt. Die so errechneten Verkürzungsgeschwindigkeiten wurden gegen die momentane Spannung aufgetragen.

Der Wert für die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit bei der Last O, V_{max}, wurde durch Extrapolation zur Ordinate hin mit einem Rechner unter Zugrundelegung von Polynomen 5. Grades ermittelt (GÖLCH, 1974).

2.6.5. Statistische Auswertung

Die statistische Beurteilung von 2 Meßreihen erfolgte mit dem Student-t-Test für paarige Stichproben unter Annahme einer Normalverteilung. Ein signifikanter Unterschied zwischen 2 Kollektiven wurde dann angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit, daß beide Kollektive aus der gleichen Grundgesamtheit stammen, kleiner als 0,05 war ($p < 0{,}05$).

Alle Angaben zur Streuung beziehen sich im Text, in Abbildungen und in Tabellen auf den mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$).

3. ERGEBNISSE

3.1. Herz- und Körpergewichte

Tabelle 1 zeigt das Körpergewicht, das Herzgewicht, das Gewicht des linken Ventrikels, sowie das Gewicht des linken Ventrikels bezogen auf 1 Gramm Körpergewicht der Kontrollen im Vergleich zu den trainierten Tieren.

Daraus geht hervor, daß das Körpergewicht der Tiere während des Schwimmtrainings um 6,6 % signifikant abgenommen hat. Trotzdem wurde das gesamte Herz um 7,1 %, der linke Ventrikel um 5,5 % signifikant schwerer. Besonders deutlich wird diese Gewichtszunahme infolge körperlichen Trainings, wenn das Gewicht des linken Ventrikels auf das Körpergewicht bezogen wird. Danach liegen die Mittelwerte der Schwimmratten 13 % hochsignifikant über denen der Kontrollen.

	Kontrollen	Schwimmer	p<	$\frac{\text{Schwimmer}}{\text{Kontrollen}} \cdot 100$ %
Anzahl	48	46		
Körpergewicht [g]	456,2 ± 6,5	426,4 ± 6,8	0,0025	93,4
Herzgewicht [mg]	1010,0 ± 17,0	1081,8 ± 18,3	0,005	107,1
Gew.d.linken Ventrikels [mg]	768,5 ± 13,3	811,4 ± 14,2	0,025	105,5
Gew.d.li.Ventr. / g Körpergewicht	1,69 ± 0,002	1,91 ± 0,002	0,0005	113,0

Tabelle 1:

Körpergewicht, Herzgewicht, Absolutgewicht des linken Ventrikels und Gewicht des linken Ventrikels pro g Körpergewicht der Kontroll- und Schwimmratten. Angegeben sind außerdem die Irrtumswahrscheinlichkeit p, sowie das Verhältnis der Mittelwerte von Schwimmratten und Kontrollen (Kontrollwert = 100 %).

Die Angaben zur Streuung beziehen sich hier wie in den folgenden Abbildungen und Tabellen auf den mittleren quadratischen Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$).

3.2. Herzmechanik in der isovolumetrischen Phase

3.2.1. Druck-Volumen-Beziehungen

Die diastolische Minimakurve der trainingshypertrophierten Herzen zeigt insgesamt einen flacheren Verlauf als die der Kontrollherzen (Abb. 3). Während beide Kurven bis zu einem Volumen von 0,15 cm^3 nahezu identisch verlaufen, ist die Minimakurve der Schwimmratten bei größeren Füllungen signifikant in den Bereich geringerer Füllungsdrucke verlagert.

In Abb. 4 sind die systolischen Druck-Volumen-Beziehungen dargestellt. Die isovolumetrische Maximakurve der trainierten Tiere ist nach rechts und oben hin verlagert. Im Bereich kleiner Volumina werden von den Schwimmratten geringere systolische Gipfeldrucke entwickelt als von den Kontrollratten, während bei großen Füllungen die isovolumetrischen Maxima der schwimmtrainierten Tiere größer sind. Der am Optimum der Druck-Volumen-Beziehung (HILD und SICK, 1955) entwickelte Spitzendruck der trainingshypertrophierten Herzen ist signifikant erhöht.

Bezieht man die isovolumetrischen Gipfeldrucke nicht auf die enddiastolische Ventrikelfüllung, sondern auf den enddiastolischen Ventrikeldruck, dann liegen die Maxima der trainierten Tiere im gesamten gemessenen Bereich über den Kontrollwerten (Abb. 5). Bei gegebenem enddiastolischem Druck entwickeln die Schwimmratten einen höheren Spitzendruck als die Kontrolltiere. Das Optimum erreichen sie infolge des flacheren Verlaufs der diastolischen Minimakurve bei einem wesentlich geringeren enddiastolischen Ventrikeldruck als die Kontrollen.

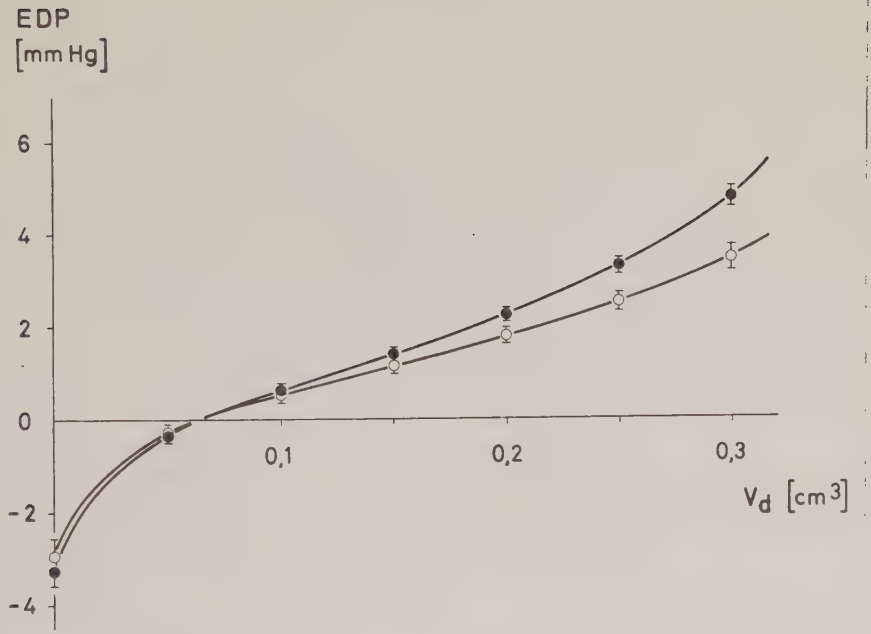


Abb. 3:

Enddiastolische Druck-Volumen-Beziehungen des linken Ventrikels. Bei Ventrikelfüllungen von 0,2 cm^3 und mehr ist der flachere Verlauf der Minimakurve der Schwimmratten statistisch signifikant.

- ● Kontrolltiere (n = 19)
- o trainierte Tiere (n = 19)

Die eingezeichneten Streuungen der Mittelwerte beziehen sich hier wie in den anderen Abbildungen auf den mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$). Sind bei einzelnen Werten keine Streuungen eingezeichnet, so bedeutet dies, daß die Abweichung so gering ist, daß sie in dem verwendeten Maßstab graphisch nicht dargestellt werden kann. Einzelpunkte wurden grundsätzlich nicht in die Diagramme aufgenommen.

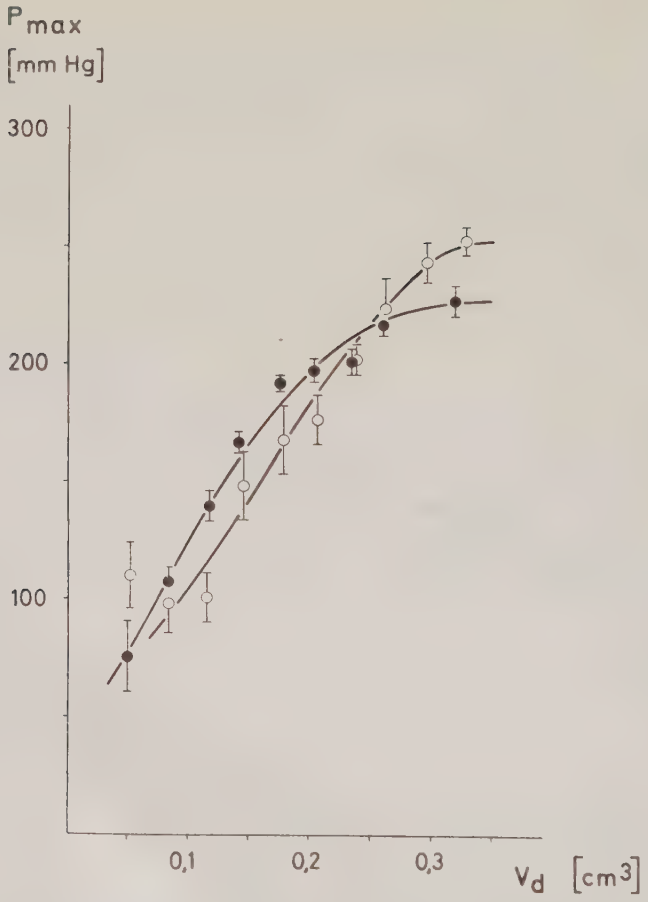


Abb. 4:

Systolische Druck-Volumen-Beziehungen des linken Ventrikels unter isovolumetrischen Bedingungen. Die unterschiedlichen enddiastolischen Ventrikelfüllungen wurden durch intermittierendes Abklemmen der V. cava inf. erzielt. Der isovolumetrische Druck am Gipfelpunkt der Maximakurve der Schwimmratten ist signifikant höher als der der Kontrollratten.

Der Korrelation liegen 141 Einzelmessungen an Kontrolltieren und 101 Einzelmessungen an trainierten Tieren zugrunde.

Symbole wie in Abb. 3.

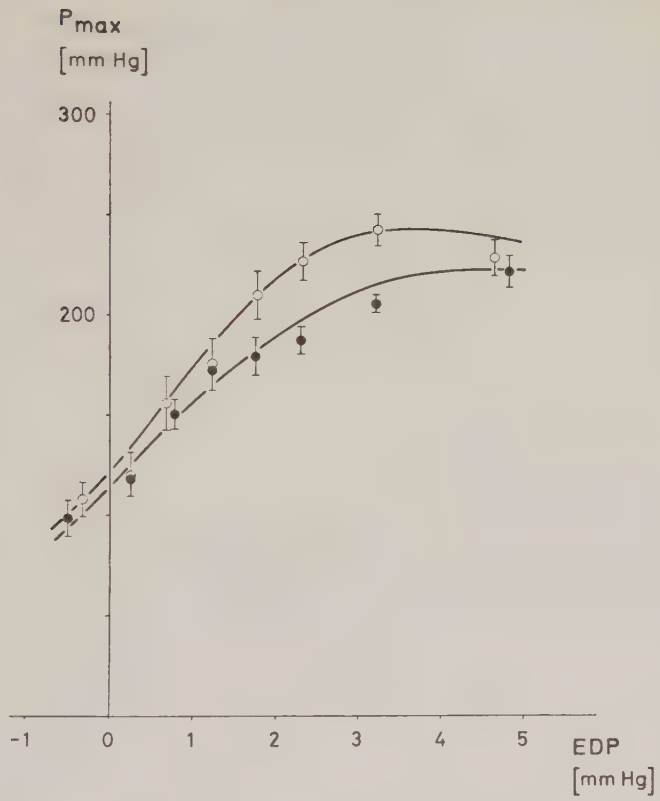


Abb. 5:

Abhängigkeit des isovolumetrischen Gipfeldrucks vom enddiastolischen Druck.

Die Kontrollkurve setzt sich aus 138 Einzelwerten, die Kurve der Schwimmratten aus 91 Einzelwerten zusammen.

Symbole wie in Abb. 3.

3.2.2. Intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit

Abb. 6 zeigt die Abhängigkeit der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit vom enddiastolischen Druck. Bei beiden Kollektiven steigt dp/dt_{max} mit zunehmendem enddiastolischem Druck an. Dabei entwickeln die trainierten Tiere bei gegebenem EDP eine signifikant höhere maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit als die Kontrollen. Das bei beiden Kollektiven im Bereich sehr hoher EDP-Werte feststellbare starke Abknicken der Kurven zur Abszisse hin kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß hohe EDP-Werte infolge Nachlassen des Cava-Staus bei den isovolumetrischen Messungen teilweise erst nach etwa 15 Schlägen erreicht wurden und nach so vielen isovolumetrischen Herzaktionen gewisse Erschöpfungserscheinungen in Betracht zu ziehen sind.

Aus der Korrelation zwischen dem unter isovolumetrischen Bedingungen entwickelten Gipfeldruck P_{max} und der jeweiligen maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} lassen sich Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf des isovolumetrischen Mechanogramms ziehen. Wie Abb. 7 zeigt, ist die Kurve der trainierten Tiere in den Bereich größerer Druckanstiegsgeschwindigkeiten hin verlagert. Das bedeutet, daß die Schwimmratten einen gegebenen isovolumetrischen Spitzendruck mit einer höheren maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit erreichen als die Kontrollen. Bei gleichem dp/dt_{max} ist die maximale Druckamplitude der Kontrollen größer.

Die bei gleichem Spitzendruck vergrößerte Druckanstiegsgeschwindigkeit der Schwimmratten läßt auf eine verkürzte Zeit bis zum Gipfelpunkt des Mechanogramms schließen. Trägt man diese Gipfelzeit gegen die maximale isovolumetrische Druckamplitude auf, so zeigt sich tatsächlich, daß die Gipfelzeiten der trainierten Tiere gegenüber den Kontrollen, zumindest im Bereich über 90 mmHg, erniedrigt sind (Abb. 8). Bei Drucken über 160 mmHg ist diese Erniedrigung der Gipfelzeiten signifikant. Ein gegebener Spitzendruck wird von den

trainingshypertrophierten Herzen in kürzerer Zeit und mit einer höheren maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit erreicht als von den Kontrollherzen.

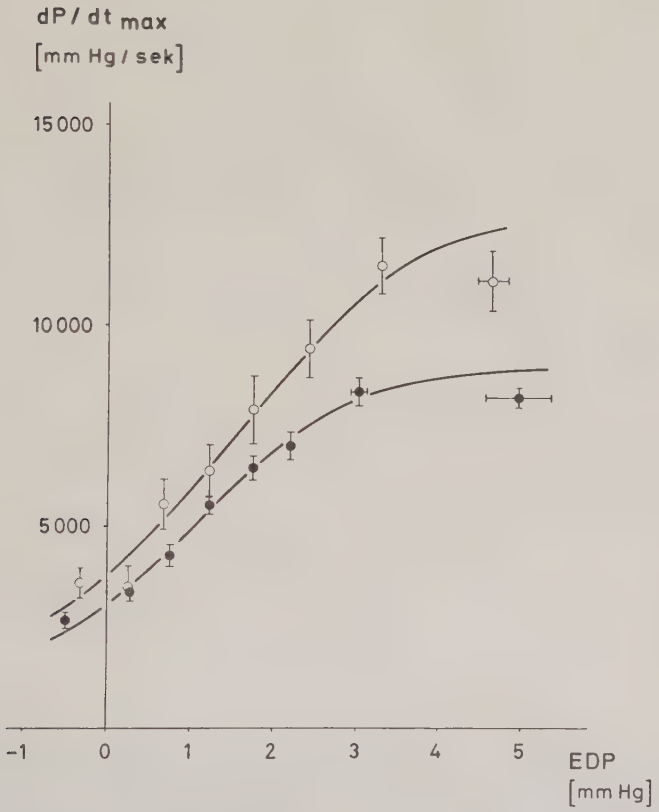


Abb. 6:

Maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck.

Mittelwertskurven aus 102 (Kontrollratten) bzw. 110 (Schwimmratten) Einzelmessungen.

Symbole wie in Abb. 3.

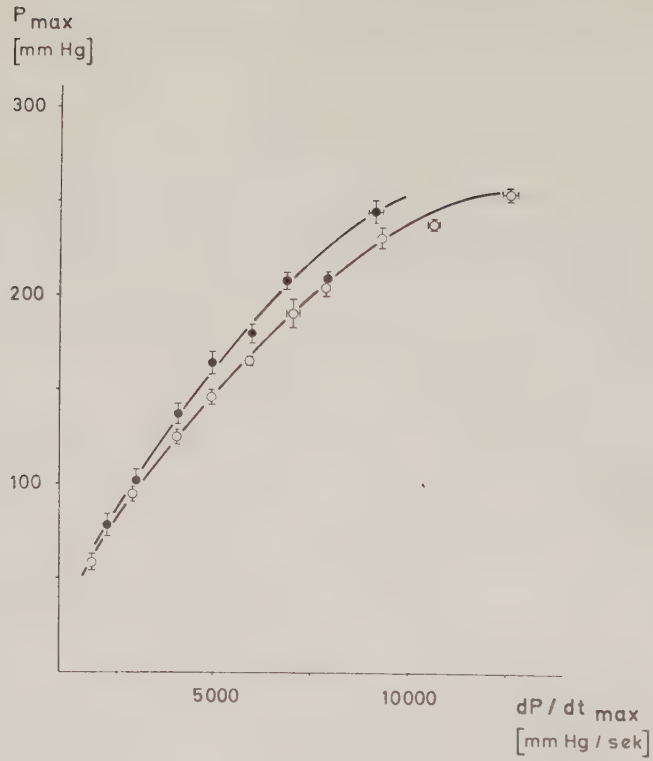


Abb. 7:

Beziehungen zwischen dem unter isovolumetrischen Bedingungen entwickelten Spitzendruck und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels. Der unterschiedliche Verlauf der beiden Korrelationen ist über den größten Teil des Meßbereiches statistisch signifikant.

Die Kontrollkurve setzt sich aus 110 Meßwerten, die Kurve der trainierten Tiere aus 100 Meßwerten zusammen.

Symbole wie in Abb. 3.

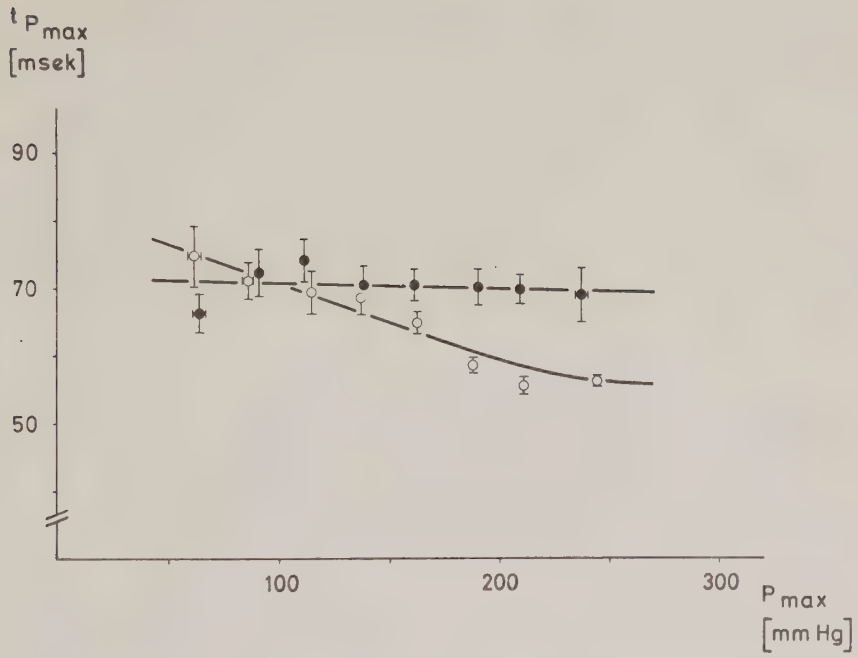


Abb. 8:

Zeit vom Beginn der Kontraktion bis zum Erreichen des Gipfelpunktes des isovolumetrischen Mechanogramms in Abhängigkeit von der maximalen isovolumetrischen Druckamplitude. Die einzelnen Werte wurden bei sehr unterschiedlichen Ventrikelfüllungen gewonnen. Isovolumetrische Spitzendrucke von mehr als 160 mmHg werden von den trainingshypertrophierten Herzen in signifikant kürzerer Zeit entwickelt.

Mittelwertskurven aus 107 Messungen an Kontrollratten und 106 Messungen an Schwimmratten.

Symbole wie in Abb. 3.

3.2.3. Wandspannungen und physikalische Eigenschaften der erschlafften Ventrikelwandung

Die Leistungsfähigkeit des Gesamtorgans läßt sich durch die nach außen hin meßbaren Änderungen der Parameter Druck und Volumen erfassen. Will man hingegen Aussagen über das Verhalten der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit machen, ist man gezwungen, unter Zuhilfenahme von Modellen die Druck-Volumen- in Längen-Spannungs-Beziehungen umzurechnen. Bei Annahme einer Kugelgestalt des linken Ventrikels läßt sich die Wandspannung aus den Größen Ventrikeldruck, Innenradius und Wanddicke bestimmen, wobei Innenradius und Wanddicke aus dem Ventrikelvolumen und dem Ventrikelgewicht berechnet werden können.

In Abb. 9 ist die mittlere entwickelte systolische Wandspannung gegen die über die Wandmitte gemittelte enddiastolische Wandspannung aufgetragen. Bei einer gegebenen enddiastolischen Wandspannung erreichen die schwimmtrainierten Ratten unter isovolumetrischen Bedingungen eine höhere Gipfelspannung als die Kontrolltiere.

Trägt man die errechnete Maximalgeschwindigkeit der Spannungsentwicklung gegen die mittlere diastolische Wandspannung auf, so ergibt sich für die trainierten Tiere ebenfalls eine leichte Zunahme der Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung bei gegebener Vorbelastung (Abb. 10).

Zur Beurteilung der passiven elastischen Wandeigenschaften in der Diastole wurde der Elastizitätsmodul in der Mitte der Ventrikelwand berechnet und mit der enddiastolischen Spannung in Wandmitte korreliert (Abb. 11). Der Elastizitätsmodul der trainierten Tiere ist bei einer gegebenen enddiastolischen Spannung nur geringfügig vermindert. Aus dem nahezu gleichen Elastizitätsmodul darf geschlossen werden, daß auch die Sarkomerenlängen der "Sportherzen" und der Kontrollherzen bei gleicher enddiastolischer Wandspannung nahezu gleich sind.

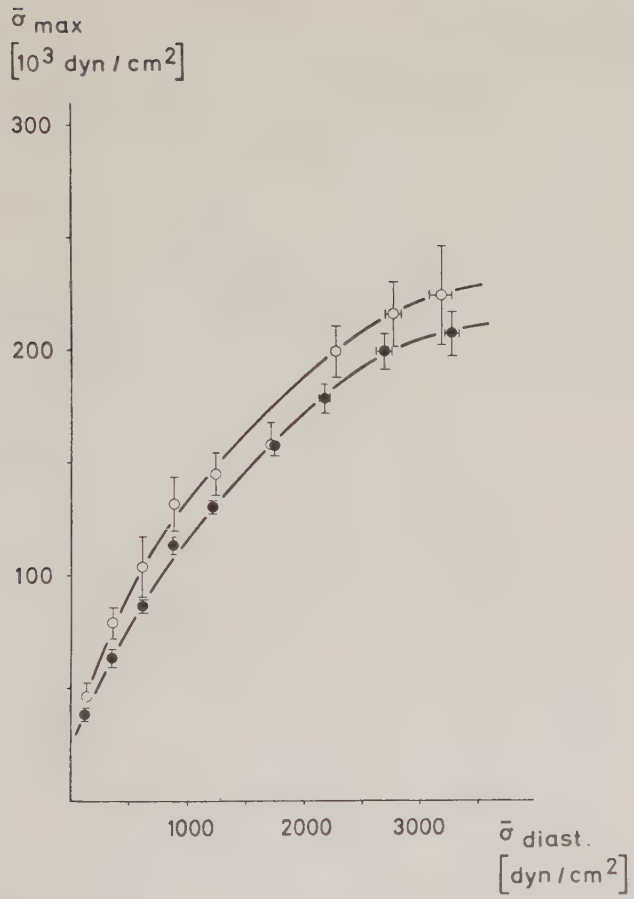


Abb. 9:

Abhängigkeit der mittleren maximalen isovolumetrischen Wandspannung von der über die Wandmitte gemittelten enddiastolischen Wandspannung. Die Werte wurden anhand des dickwandigen Kugelmodells des linken Ventrikels aus den Größen Ventrikeldruck, Ventrikelinnenvolumen und Ventrikelgewicht errechnet.

Der Korrelation liegen 100 Einzelmessungen an Kontrolltieren und 84 Einzelmessungen an schwimmtrainierten Tieren zugrunde.

Symbole wie in Abb. 3.

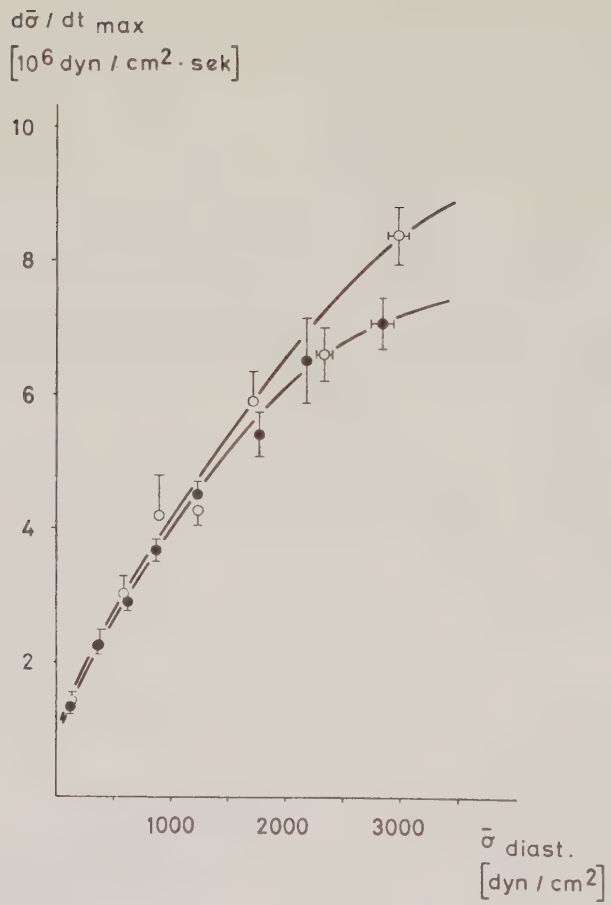


Abb. 10:

Maximalgeschwindigkeit der isovolumetrischen Spannungsentwicklung in Abhängigkeit von der mittleren diastolischen Wandspannung.

Die Kurve der Kontrollratten setzt sich aus 116, die der Schwimmratten aus 67 Einzelwerten zusammen.

Symbole wie in Abb. 3.

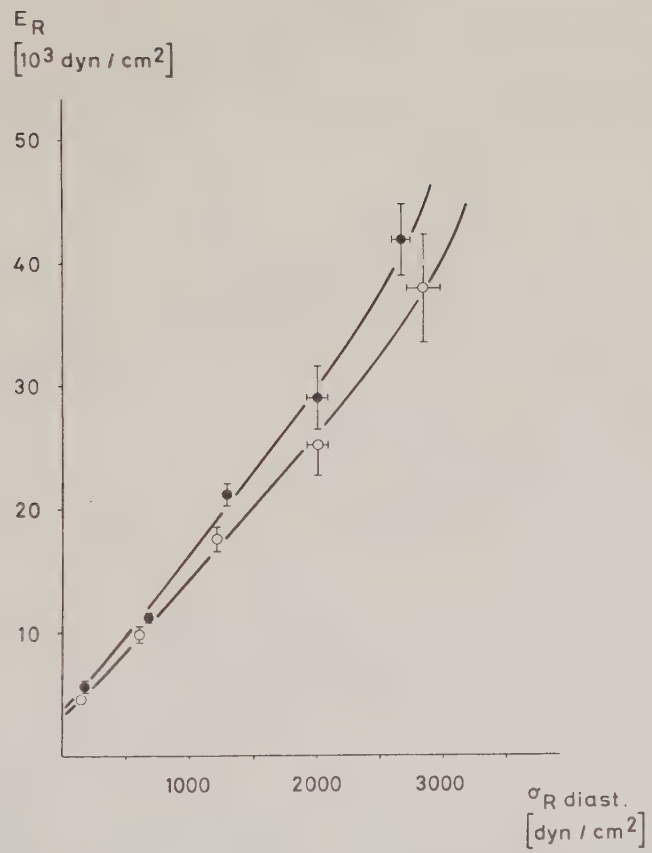


Abb. 11:

Beziehungen zwischen dem Elastizitätsmodul in Wandmitte und der enddiastolischen Spannung in Wandmitte. Der bei gegebener Wandspannung verminderte Elastizitätsmodul der trainierten Herzen läßt sich statistisch nicht sichern.

Mittelwertskurven aus 75 (Kontrollratten) bzw. 95 (Schwimmratten) Einzelmessungen.

Symbole wie in Abb. 3.

3.2.4. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen

Auf der Grundlage zweier Muskelmodelle, dem Maxwell- und dem Voigt-Modell, wurden aus dem aufsteigenden Ast des isovolumetrischen Mechanogramms Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen von Schwimm- und Kontrollratten aufgestellt. Die anhand der Formel

$$\frac{dl}{dt} = \frac{d\bar{\sigma}/dt}{\bar{\sigma} \cdot c_1 + c_2}$$

errechneten Verkürzungsgeschwindigkeiten der kontraktilen Elemente wurden gegen die über den Querschnitt der Ventrikelwand gemittelten Spannungen aufgetragen. Wegen der relativ geringen diastolischen Spannung wurde bei der systolischen Spannung nicht unterschieden zwischen "entwickelter Spannung" und "Gesamtspannung". Der Wert für die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei der fiktiven Last 0, V_{max}, wurde durch Extrapolation der Kurven zum Ordinatenschnittpunkt hin anhand von Polynomen 5. Grades ermittelt.

In Abb. 12 a ist diese Korrelation nach dem Maxwell-Modell für je 7 repräsentative isovolumetrische Schläge der "Schwimmer" und Kontrollen bei gleicher diastolischer Spannung und gleicher Frequenz dargestellt. Die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung der trainierten Tiere ist nach rechts und oben hin verlagert. Sowohl die isovolumetrische Gipfelspannung als auch die maximale lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit ist nach Schwimmtraining gegenüber Kontrollen erhöht. Beide Werte sind jedoch statistisch nicht zu sichern.

Die bei gegebener Vorbelastung erhöhte Verkürzungsgeschwindigkeit der Schwimmherzen wird besonders aus der affinen Abbildung ersichtlich (Abb. 12 b). Selbst wenn die entwickelten Gipfelspannungen gleich gesetzt werden, erreichen die trainierten Tiere bei einem bestimmten Bruchteil dieser Maximalspannung eine größere Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente als die Kontrollen.

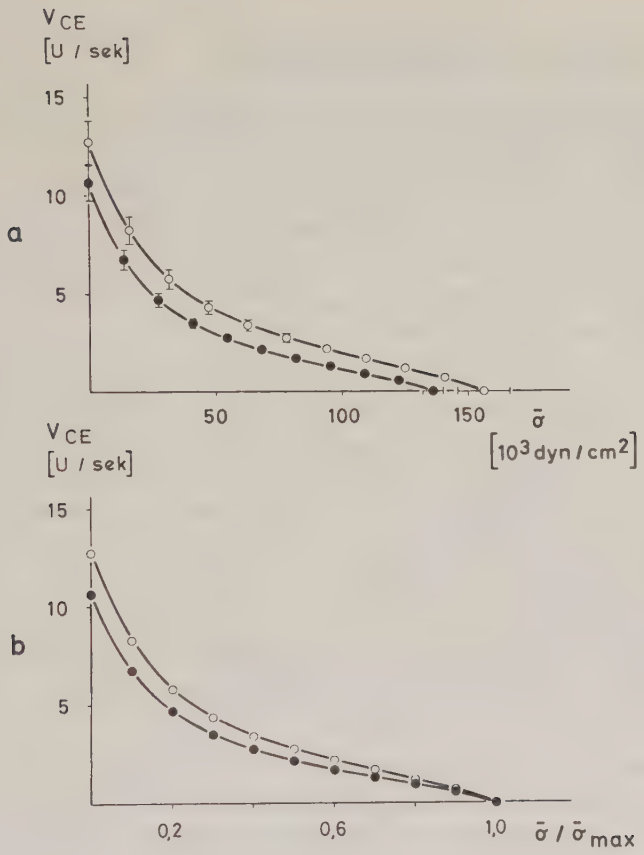


Abb. 12:

a) Die aus dem isovolumetrischen Mechanogramm anhand des Maxwell-Modells errechnete Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements (ausgedrückt in Umfängen/sek), aufgetragen gegen die mittlere Wandspannung.
   ● Kontrollen (n = 7);
      diast.Wandspannung: 1286,0 ± 45,0 dyn/cm²
      Herzfrequenz: 229,6 ± 16,2 / min
   o Schwimmratten (n = 7);
      diast.Wandspannung: 1285,7 ± 45,3 dyn/cm²
      Herzfrequenz: 224,3 ± 17,9 / min
   Die mittleren quadratischen Fehler der Mittelwerte sind teilweise so klein, daß sie in dem verwendeten Maßstab nicht eingezeichnet werden konnten.

b) Dasselbe Diagramm in affiner Abbildung. Die bei den trainingshypertrophierten Herzen erhöhte Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements ist nirgendwo signifikant.

3.3. Betrachtung der Austreibungsphase

Eine detaillierte Untersuchung der auxotonischen Herztätigkeit wurde ermöglicht durch die Benützung eines elektromagnetischen Flowmeters, mit dessen Hilfe die phasische Stromstärke in der Aorta ascendens gemessen werden konnte. Der Gipfelwert der Flowkurve entspricht dabei der maximalen phasischen Stromstärke dV/dt_{max}, die Fläche unter der Flowkurve ist dem Schlagvolumen proportional.

Abb. 13 zeigt die Abhängigkeit des Schlagvolumens vom enddiastolischen Volumen. Die Beziehung verläuft nicht linear, sondern das Schlagvolumen steigt mit zunehmendem enddiastolischem Volumen stärker als dieses an, d.h. die Auswurffraktion, das Verhältnis von ausgeworfenem zu enddiastolischem Volumen, wird mit zunehmender Füllung größer. Beim Vergleich zwischen den Kontrollen und den schwimmtrainierten Tieren fällt auf, daß die von einem gegebenen enddiastolischen Volumen ausgeworfene Blutmenge der Schwimmratten geringfügig (nicht signifikant) kleiner ist als das Schlagvolumen der Kontrollratten.

Trägt man die maximale phasische Stromstärke des Blutes in der Aorta ascendens gegen das enddiastolische Volumen auf, so ergibt sich eine Vordehnungsabhängigkeit von dV/dt_{max} (Abb. 14). Dabei ist die Kurve der Schwimmratten etwas nach rechts verlagert. Bei gleichem enddiastolischem Volumen entwickeln sie eine gegenüber den Kontrollen geringfügig verminderte maximale Auswurfgeschwindigkeit. Eine bestimmte maximale Stromstärke erreichen die schwimmtrainierten Herzen bei einem etwas größeren enddiastolischen Volumen als die Kontrollherzen.

Differenziert man das Flowsignal, so erhält man den 2. Differentialquotienten des Schlagvolumens nach der Zeit d^2V/dt^2, die Beschleunigung des Blutes in der Aorta. In Abb. 15 ist d^2V/dt^2_{max} gegen das enddiastolische Volumen aufgetragen. Diese Korrelation, die eine ähnliche Vordehnungsabhängigkeit wie die vorhergehende aufweist, ist bei

den Schwimmratten deutlich in den Bereich größerer Volumina verlagert. Die von den trainierten Tieren bei einem gegebenen enddiastolischen Volumen erzielte maximale Beschleunigung ist kleiner als die von den Kontrollen erreichte.

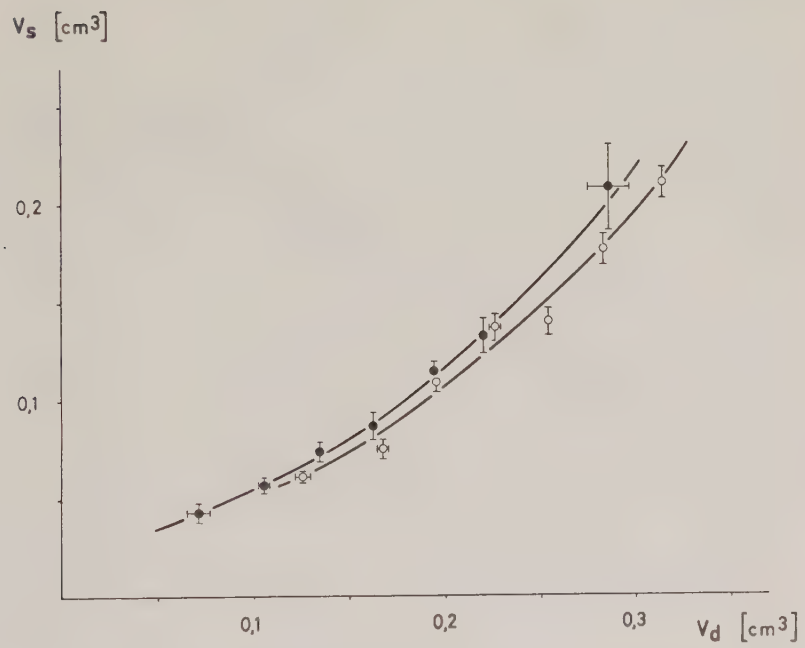


Abb. 13:

Abhängigkeit des Schlagvolumens vom enddiastolischen Ventrikelinnenvolumen. Die Ventrikelfüllung wurde durch intermittierendes Abklemmen der V. cava inf. variiert. Das bei gegebener diastolischer Füllung verminderte Schlagvolumen der trainingshypertrophierten Herzen ist nicht signifikant.

- ● Kontrollratten (84 Meßwerte)
- o Schwimmratten (94 Meßwerte)

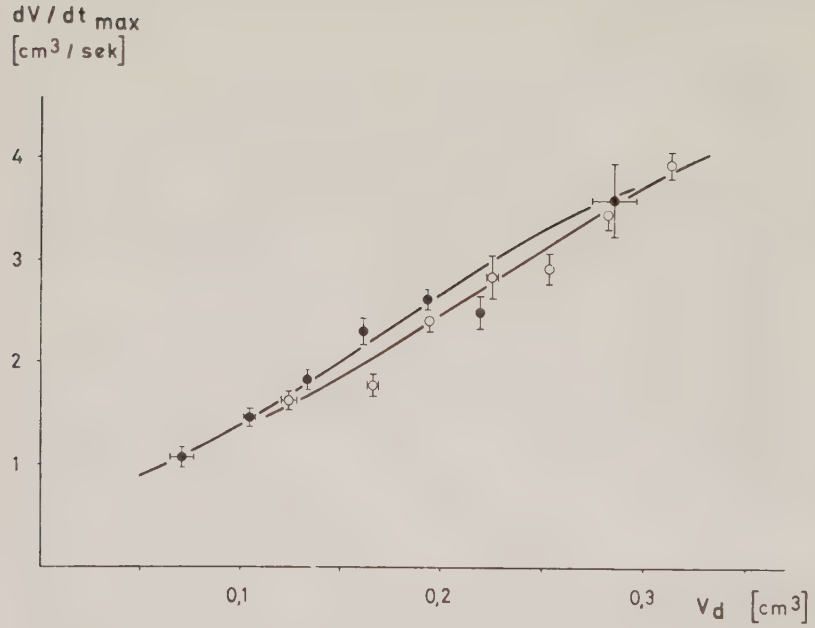


Abb. 14:

Beziehungen zwischen der maximalen phasischen Stromstärke des Blutes in der Aorta ascendens und der enddiastolischen Ventrikelfüllung. Der unterschiedliche Kurvenverlauf ist nur an einem Wertepaar statistisch gesichert.

Beiden Mittelwertskurven liegen jeweils 84 Einzelmessungen zugrunde.

Symbole wie in Abb. 13.

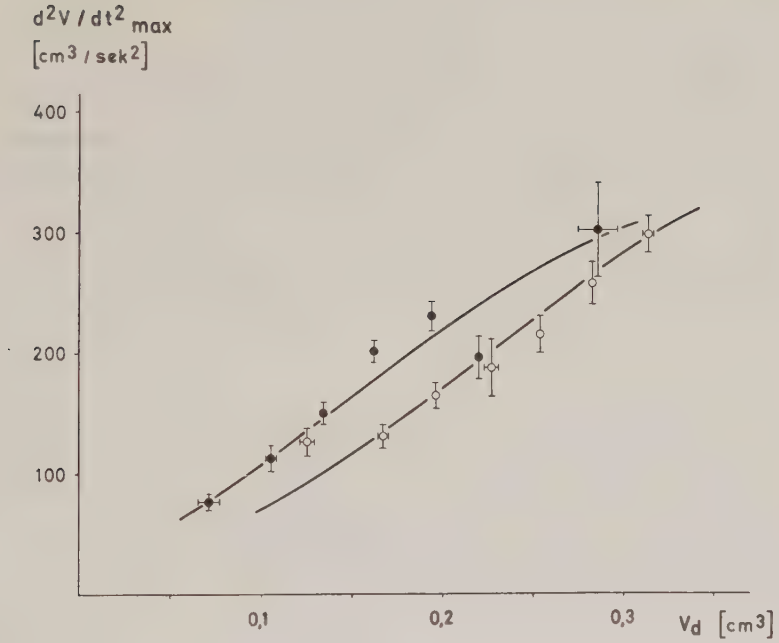


Abb. 15:

Maximale Beschleunigung des ausgeworfenen Blutes in Abhängigkeit vom enddiastolischen Ventrikelinnenvolumen. Die von den trainingshypertrophierten Herzen bei gegebener Ventrikelfüllung erzielte Beschleunigung ist vermindert, jedoch lediglich anhand zweier Wertepaare statistisch signifikant.

Beide Korrelationen setzen sich aus je 84 Einzelwerten zusammen.

Symbole wie in Abb. 13.

Weiterhin wurden verschiedene Zeiten der auxotonischen Herzaktionen untersucht. In Abb. 16 ist die Frequenzabhängigkeit von Systolendauer, Austreibungszeit und Druckanstiegszeit dargestellt. Mit steigender Frequenz nehmen Systolendauer und Austreibungszeit nicht-linear ab, wobei die Abnahme im Bereich hoher Frequenzen geringer wird. Bei den trainierten Tieren ist eine geringere frequenzbedingte Abnahme von Systolendauer und Austreibungszeit zu beobachten als bei den Kontrollen. Bei Frequenzen bis etwa 220/min liegen die Zeiten der Schwimmratten unter denen der Kontrollen, bei höheren Frequenzen darüber. Die Druckanstiegszeit wird mit steigender Frequenz geringfügig kürzer. Diese Korrelation verläuft linear und ist für Kontroll- und Schwimmratten identisch.

Daß die Austreibungszeit außer von der Frequenz auch vom Schlagvolumen abhängt, ist in Abb. 17 dargestellt. Die Austreibungszeit nimmt mit steigendem Schlagvolumen linear zu. Kontrollen und trainierte Tiere zeigen hier kein unterschiedliches Verhalten. Ein gegebenes Schlagvolumen wird von den Schwimmerherzen in der gleichen Zeit ausgeworfen wie von den Kontrollherzen.

Unterschiedlich bei beiden Kollektiven ist allerdings die Zeit vom Beginn der Austreibungsphase bis zum Erreichen der maximalen Stromstärke, dem Gipfelpunkt der Flowkurve (Abb. 17). Bei gegebenem Schlagvolumen brauchen die trainierten Herzen eine signifikant längere Zeit, bis die Spitzenstromstärke erreicht ist.

In Abb. 18 sind die Beziehungen zwischen dem Schlagvolumen und der maximalen Stromstärke in der Aorta dargestellt. Mit zunehmender Ventrikelfüllung nimmt das Schlagvolumen relativ stärker zu als dV/dt_{max}, da neben der maximalen Auswurfgeschwindigkeit auch die Austreibungszeit ansteigt. Die Werte der trainierten und der untrainierten Tiere liegen dabei auf derselben Beziehung. Ein gegebenes Schlagvolumen wird mit gleicher Spitzenstromstärke ausgeworfen.

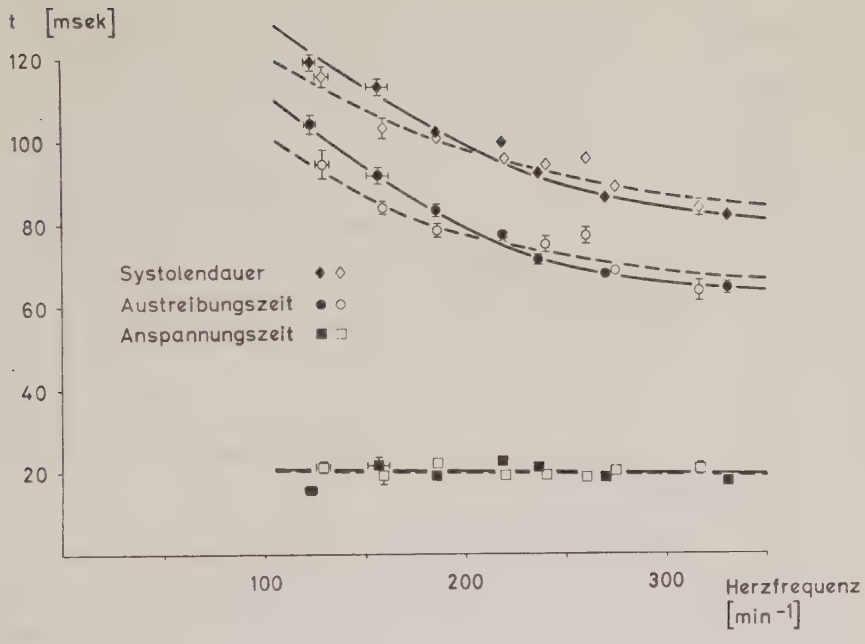


Abb. 16:

Abhängigkeit von Systolendauer (◆◇), Austreibungszeit (● o) und Anspannungszeit (■ □) von der Herzfrequenz. Die unterschiedlichen Frequenzen wurden durch elektrische Reizung des N. vagus erzielt. Da bei hohen Frequenzen von mehr als 300 Schlägen/min Kontraktionsrückstände nicht mit Sicherheit auszuschließen sind, wurden bei sämtlichen Korrelationen im allgemeinen nur Schläge im Frequenzbereich zwischen 200 und 250/min verwertet.

Kontrollen (je 131 Einzelwerte):	geschlossene Symbole, durchgezogene Linien
"Schwimmer" (je 160 Einzelwerte):	offene Symbole, gestrichelte Linien.

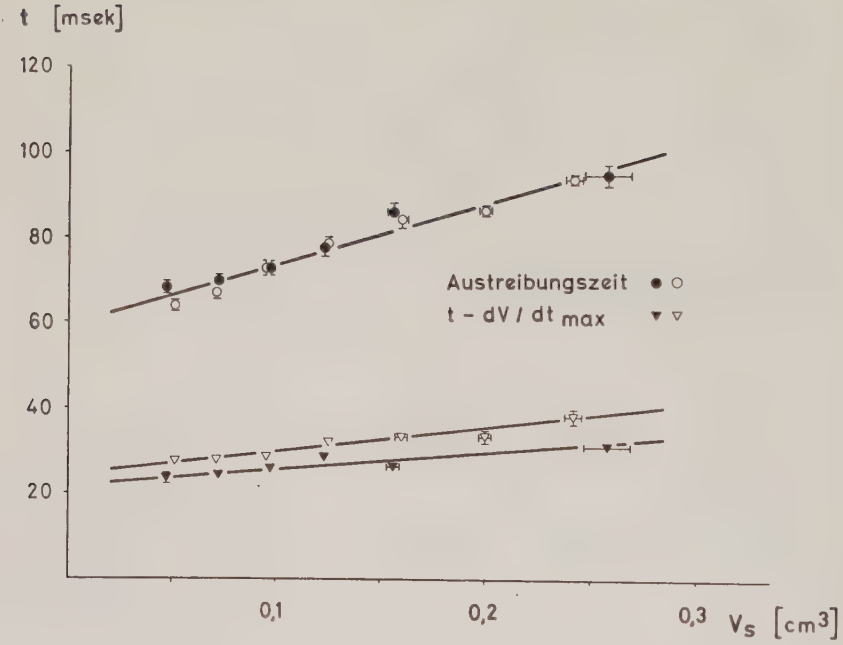


Abb. 17:

Gesamtdauer der Austreibungsphase (● o) und Zeit vom Beginn der Austreibungsphase bis zum Gipfelpunkt der Stromstärkekurve (▼▽) in Abhängigkeit vom ausgeworfenen Volumen. Während die Austreibungszeit beider Kollektive bei gegebenem Schlagvolumen identisch ist, erreichen die trainierten Herzen die maximale Stromstärke bei jedem Schlagvolumen signifikant später.

Mittelwertskurven aus jeweils 90 Einzelmessungen an Kontrollratten (geschlossene Symbole) und jeweils 105 Einzelmessungen an Schwimmratten (offene Symbole).

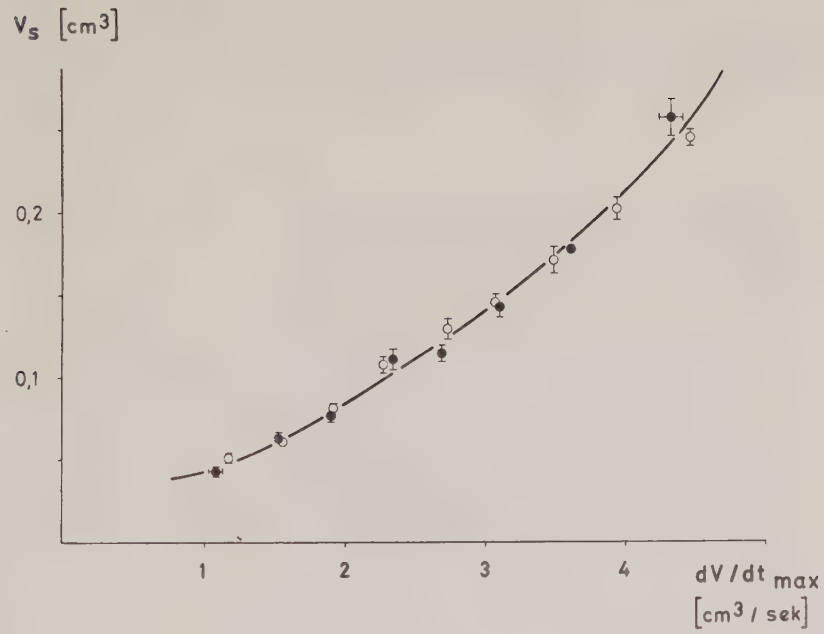


Abb. 18:

Schlagvolumen in Bezug zur Spitzenstromstärke in der Aorta ascendens. Die einzelnen Meßwerte wurden bei sehr unterschiedlichen Ventrikelfüllungen durch Drosselung des venösen Rückstroms zum Herzen gewonnen.

Mittelwertskurve aus 88 (Kontrollratten) bzw. 99 (Schwimmratten) Einzelmessungen.

Symbole wie in Abb. 13.

Trägt man die maximale Stromstärke gegen die maximale Beschleunigung auf, so ergibt sich eine nahezu lineare Beziehung, die lediglich im untersten Bereich einen zur Abszisse hin konkav gekrümmten Verlauf aufweist (Abb. 19). Die Kurve der trainierten Tiere ist gegenüber der Kontrollkurve signifikant in den Bereich größerer Stromstärken verlagert.

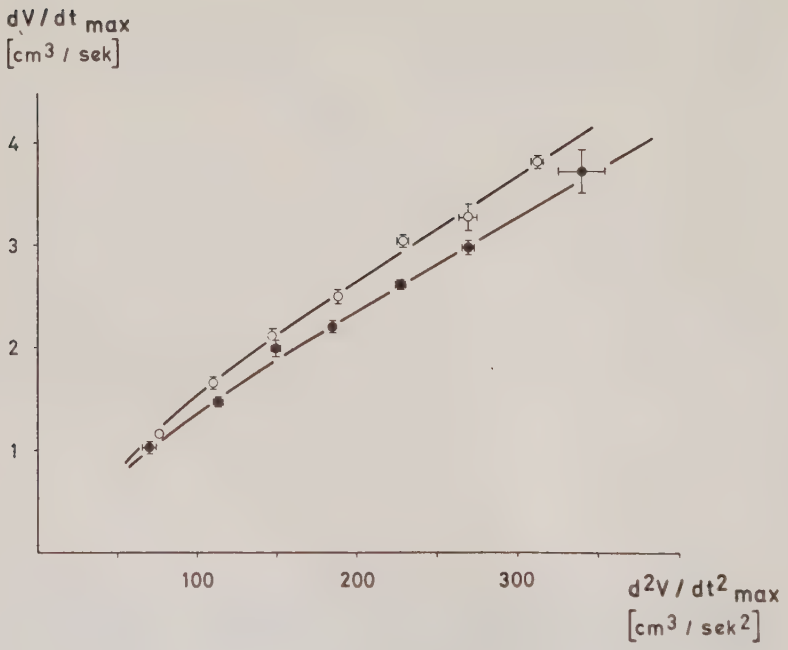


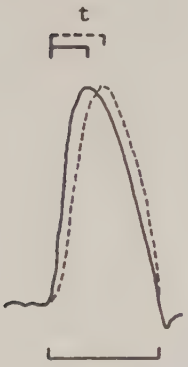
Abb. 19:

Beziehungen zwischen der maximalen phasischen Stromstärke und der maximalen Beschleunigung des Blutes in der Aortenwurzel. Die bei gegebener Beschleunigung erhöhte Spitzenstromstärke der trainierten Tiere ist bis auf ein Wertepaar statistisch signifikant.

Der Korrelation liegen 85 Einzelwerte der Kontrollratten und 90 Einzelwerte der schwimmtrainierten Ratten zugrunde.

Symbole wie in Abb. 13.

Eine gegebene maximale Beschleunigung wird erst bei einer größeren maximalen Auswurfgeschwindigkeit erreicht. Die Schwimmratten erzielen die gleiche maximale Stromstärke mit einer geringeren Beschleunigung, obwohl die Austreibungszeit bei gegebenem Schlagvolumen gegenüber den Kontrollen nicht verlängert ist. Dies weist auf einen andersartigen Verlauf der Flowkurve bei den schwimmtrainierten Tieren hin:



Schema

Phasische Stromstärkekurve bei Kontrollherzen (durchgezogene Linie) und bei trainingshypertrophierten Herzen (unterbrochene Linie).

Ein gegebenes Schlagvolumen (= Fläche unter der Flowkurve) wird von Kontroll- und Schwimmherzen in gleicher Zeit mit gleicher Spitzenstromstärke ausgestoßen, wobei die maximale Anstiegssteilheit der Schwimmerkurve geringer ist und somit die maximale Stromstärke später erreicht wird. Die diesem Schema zugrundeliegende enddiastolische Füllung des Kontrollventrikels ist etwas geringer als die des trainingshypertrophierten Ventrikels.

Abkürzungen:
AuZ = Austreibungszeit
t = Zeit vom Beginn der Austreibungszeit bis zum Gipfelpunkt der Stromstärkekurve

Da der Systemdruck bei jedem Versuch mit einem Statham-Element in der A. carotis gemessen und mitregistriert wurde, konnte der totale periphere Widerstand als Ohm'scher Widerstand berechnet werden, wobei der Druck im rechten Vorhof = 0 gesetzt wurde. In Abb. 20 sind Minutenvolumen, Spitzenstromstärke und maximale Beschleunigung gegen den totalen peripheren Widerstand aufgetragen. Es zeigt sich, daß diese Größen mit zunehmendem Widerstand und damit steigender Nachbelastung hyperbolisch abnehmen. Vergleicht man die beiden Kollektive, so fällt auf, daß die Werte der Schwimmratten im gesamten Widerstandsbereich über denen der Kontrolltiere liegen. Die trainierten Herzen vermögen gegen

einen gegebenen peripheren Widerstand ein beträchtlich grösseres Volumen mit höherer Austreibungsgeschwindigkeit auszuwerfen. Bei einem gegebenen Minutenvolumen ist der periphere Widerstand der schwimmtrainierten Tiere größer.

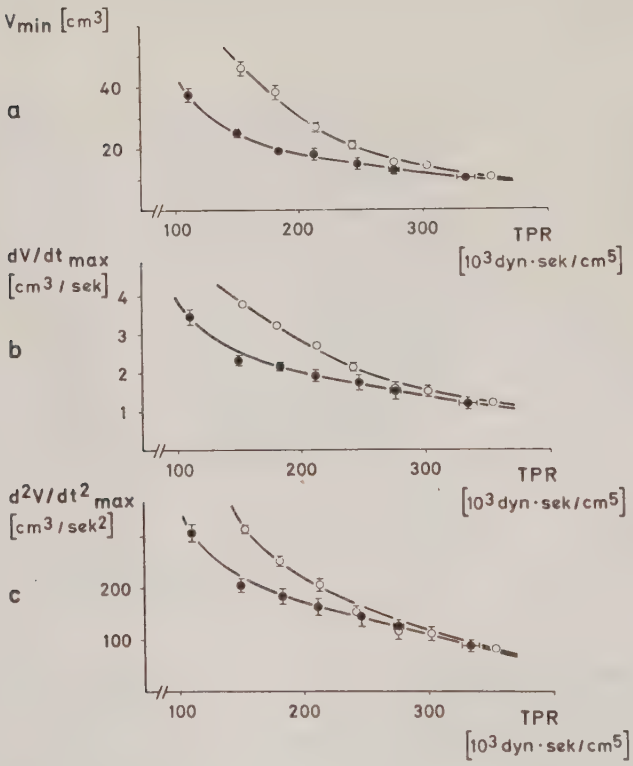


Abb. 20:

Abhängigkeit von Minutenvolumen (a), Spitzenstromstärke (b) und maximaler Beschleunigung (c) vom totalen peripheren Widerstand, der als Ohm'scher Widerstand berechnet wurde. Die unterschiedlichen Werte für den TPR wurden über Veränderungen des Minutenvolumens durch Drosselung des venösen Rückstroms erzielt.

Den drei Diagrammen liegen jeweils 74 Einzelmessungen an Kontrollen (geschlossene Symbole) und 61 Einzelmessungen gleicher Frequenz an Schwimmratten (offene Symbole) zugrunde.

3.4. Einfluß von Ca^{++}-Ionen auf die Herzmechanik in der isovolumetrischen Phase

Zur Klärung der Frage, in welchem Ausmaß sich die Kontraktilität des Myokards nach langdauerndem körperlichem Training steigern läßt im Vergleich zu nicht-trainierten Kontrollen, wurden die Kontraktilitätsreserven durch Injektion von Ca^{++}-Ionen ermittelt. Unmittelbar nach intraventrikulärer Gabe von $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Ca^{++} wurde unter isovolumetrischen Bedingungen registriert, wobei diese Messungen im Zeitraum des maximalen Ca^{++}-Effektes lagen (s. Abb. 1).

3.4.1. Druck-Volumen-Beziehungen

Der Verlauf der diastolischen Minimakurven ist in Abb. 3 dargestellt. Ein Einfluß der Ca^{++}-Ionen auf die diastolische Minimakurve kann ausgeschlossen werden. In einem Vergleich zwischen den Minimakurven derjenigen Tiere, denen während der isovolumetrischen Messungen bis zu $6 \cdot 10^{-5}$ Mol $CaCl_2$ in drei Meßreihen injiziert worden war, mit den Minimakurven der Tiere, die kein Ca^{++} erhalten hatten, wurde festgestellt, daß die zugeführte Ca^{++}-Menge die diastolische Minimakurve weder der Kontroll- noch der Schwimmratten verändert. Daher kann auch nach Ca^{++}-Applikation anhand der diastolischen Druck-Volumen-Beziehung das enddiastolische Volumen aus dem enddiastolischen Druck bestimmt werden.

Das Verhalten der isovolumetrischen Maximakurven nach positiv inotroper Intervention zeigt Abb. 21. Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Trainierten wird die Maximakurve nach oben verlagert. Bei den Kontrollen wird der am Optimum der Druck-Volumen-Beziehung entwickelte Druck durch Ca^{++}-Gabe signifikant erhöht. Dagegen ist die Ca^{++}-bedingte Kontraktilitätssteigerung der "Sportherzen" hauptsächlich im Bereich kleiner Volumina feststellbar. Im Bereich des Optimums ist die Erhöhung der isovolumetrischen Druckmaxima nur noch gering.

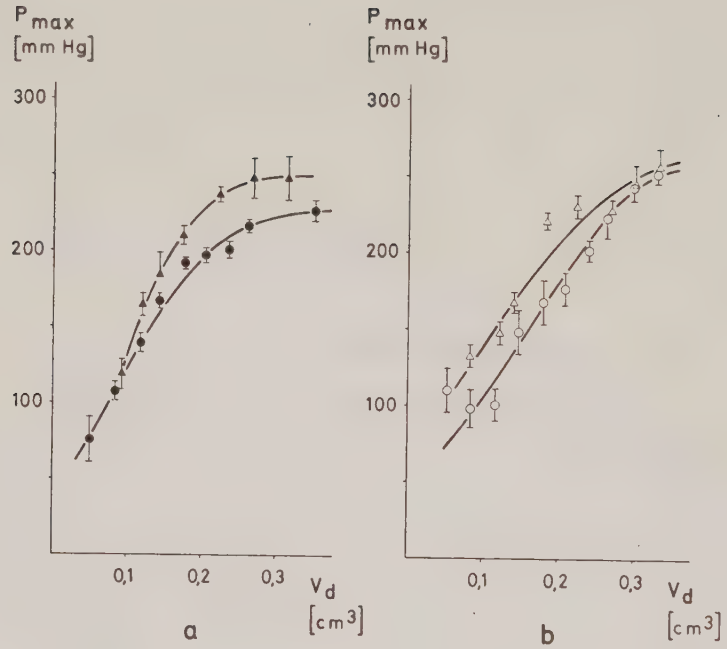


Abb. 21:

Isovolumetrische Gipfeldrucke in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen vor und nach intraventrikulärer Gabe von $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Ca^{++}-Ionen. Hier wie in folgenden Abbildungen ist im Diagramm a) die inotrope Wirkung von Ca^{++} bei den Kontrolltieren, im Diagramm b) der Ca^{++}-Effekt bei den trainierten Tieren dargestellt.

- ● Kontrollratten ohne Ca^{++} (n = 141)
- ▲ Kontrollratten mit Ca^{++} (n = 47)
- o Schwimmratten ohne Ca^{++} (n = 101)
- Δ Schwimmratten mit Ca^{++} (n = 56)

Die nach Ca^{++}-Gabe erzielten Maximakurven beider Kollektive zeigen beim direkten Vergleich eine ähnliche Relation wie die Maximakurven bei physiologischer Ca^{++}-Konzentration (Abb. 22). Die Kurve der Schwimmratten ist etwas in den Bereich größerer Volumina verlagert. Betrachtet man zum Vergleich die isovolumetrischen Maximakurven vor Ca^{++}-Gabe (Abb. 4), so ist nach inotroper Intervention sicher eine gewisse Angleichung der beiden Kollektive zu beobachten. Die Steigerung des Spitzendrucks der trainierten Tiere am Optimum ist gegenüber den Kontrollen nicht mehr signifikant.

Im wesentlichen die gleichen Ca^{++}-Effekte sind zu beobachten, wenn die isovolumetrischen Druckmaxima auf den enddiastolischen Druck bezogen sind (Abb. 23). Unter dem positiv inotropen Einfluß werden die bei gegebenem enddiastolischem Druck entwickelten systolischen Spitzendrucke der Kontroll- und Schwimmratten jeweils erhöht. Wie bei den Druck-Volumen-Beziehungen ist die Ca^{++}-bedingte Druckerhöhung am Optimum bei den Kontrollherzen signifikant, bei den Schwimmerherzen dagegen gering.

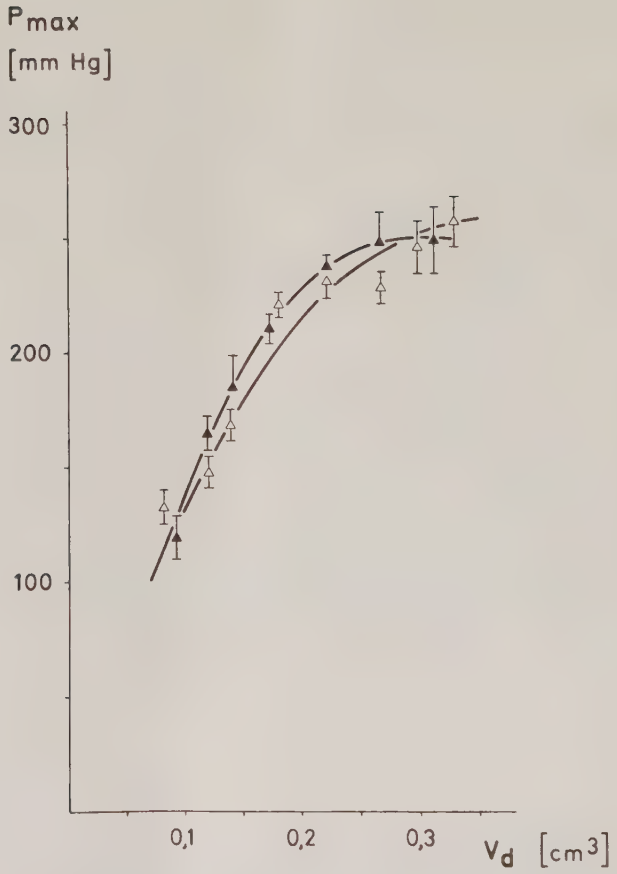


Abb. 22:

Systolische Druck-Volumen-Beziehungen nach Ca^{++}-Zufuhr. Die bereits in Abb. 21 dargestellten isovolumetrischen Maximakurven beider Kollektive unter dem inotropen Einfluß der Ca^{++}-Ionen sind hier zum besseren Vergleich in ein Diagramm eingezeichnet.

Symbole und Anzahl der Einzelmessungen wie in Abb. 21.

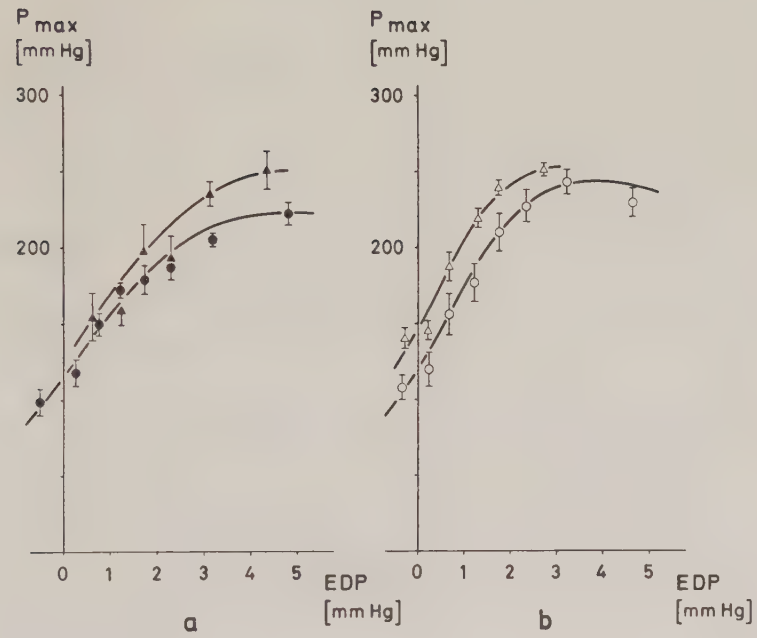


Abb. 23:

Isovolumetrischer Gipfeldruck in Abhängigkeit vom linksventrikulären enddiastolischen Druck. Vergleichende Darstellung der inotropen Ca^{++}-Wirkung an Kontrollherzen (a) und trainierten Herzen (b).

- ● Kontrollratten ohne Ca^{++} (n = 138)
- ▲ Kontrollratten mit Ca^{++} (n = 45)
- o Schwimmratten ohne Ca^{++} (n = 91)
- Δ Schwimmratten mit Ca^{++} (n = 62)

3.4.2. Intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit

Neben den Druckwerten werden durch eine positiv inotrope Substanz ganz besonders die Geschwindigkeitsparameter verändert.

Die Wirkung der Ca^{++}-Ionen auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit ist in Abb. 24 dargestellt. Bei beiden Kollektiven bewirkt Ca^{++} bei gegebenem enddiastolischem Druck eine signifikante Erhöhung von dp/dt_{max}. Bei den trainierten Tieren scheint diese inotrope Wirkung wiederum im Bereich geringer enddiastolischer Drucke ausgeprägter zu sein als bei hohen Füllungsdrucken. Die Ca^{++}-bedingte Steigerung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit der Kontrolltiere dagegen wird mit zunehmendem enddiastolischem Druck größer.

Die Korrelationen des isovolumetrischen Gipfeldrucks mit der jeweiligen maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit werden durch Ca^{++}-Ionen in den Bereich höherer dp/dt_{max}-Werte hin verlagert (Abb. 25). Bei gegebener maximaler Druckamplitude wird von Kontroll- und Schwimmratten nach Ca^{++}-Gabe eine höhere Druckanstiegsgeschwindigkeit entwickelt als ohne Ca^{++}. Bei den Kontrolltieren ist diese Rechtsverlagerung der Kurve im gesamten gemessenen Bereich konstant festzustellen, während sich die Kurven der trainierten Tiere ohne und mit zugeführten Ca^{++}-Ionen im Bereich hoher Druck- und Geschwindigkeitswerte wieder annähern. Durch eine positiv inotrope Substanz wird dp/dt_{max} offensichtlich stärker beeinflußt als der systolische Gipfeldruck.

Tatsächlich werden auch die Gipfelzeiten durch Ca^{++}-Gabe vermindert (Abb. 26). Die Kontrollen erreichen nach Ca^{++}-Zufuhr einen gegebenen isovolumetrischen Druck in signifikant kürzerer Zeit (Abb. 26a). Bei den Schwimmratten ist die Ca^{++}-bedingte Verminderung der Gipfelzeit signifikant bei Drucken bis 180 mmHg, darüber nur noch gering (Abb. 26b). Insgesamt gesehen liegen die Gipfelzeiten der trainierten Tiere auch nach Ca^{++}-Gabe bei jedem gegebenen Spitzendruck deutlich unter denen der Kontrollen (Abb. 26c).

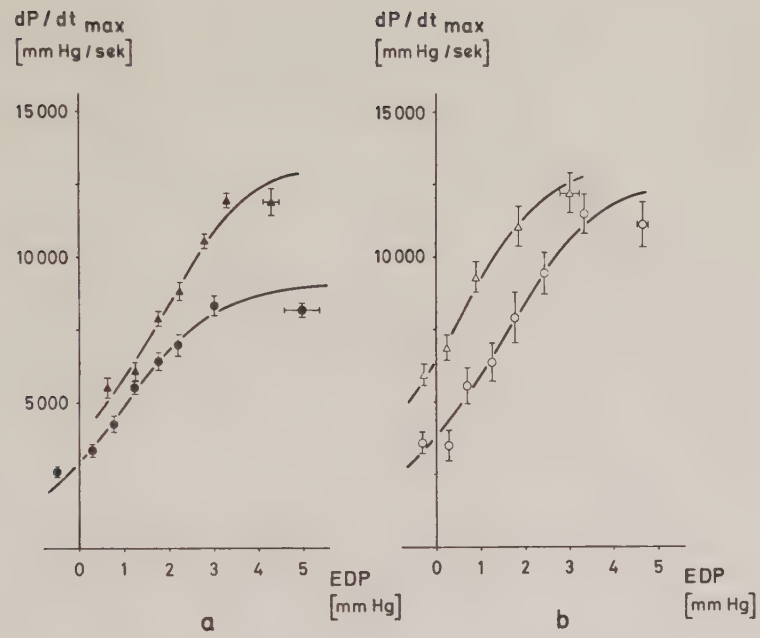


Abb. 24:

Beziehungen zwischen der unter isovolumetrischen Bedingungen bestimmten maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und dem enddiastolischen Druck vor und nach Ca^{++}-Gabe.

Diagramm a) wird gebildet aus 102 Einzelmessungen an Kontrollen mit physiologischer Ca^{++}-Konzentration und 44 Einzelmessungen an Kontrollen nach intraventrikulärer Ca^{++}-Applikation. Diagramm b) setzt sich aus 110 Einzelwerten der trainierten Herzen vor und 56 Einzelwerten der Schwimmerherzen nach maximaler inotroper Stimulation zusammen.

Symbole wie in Abb. 23.

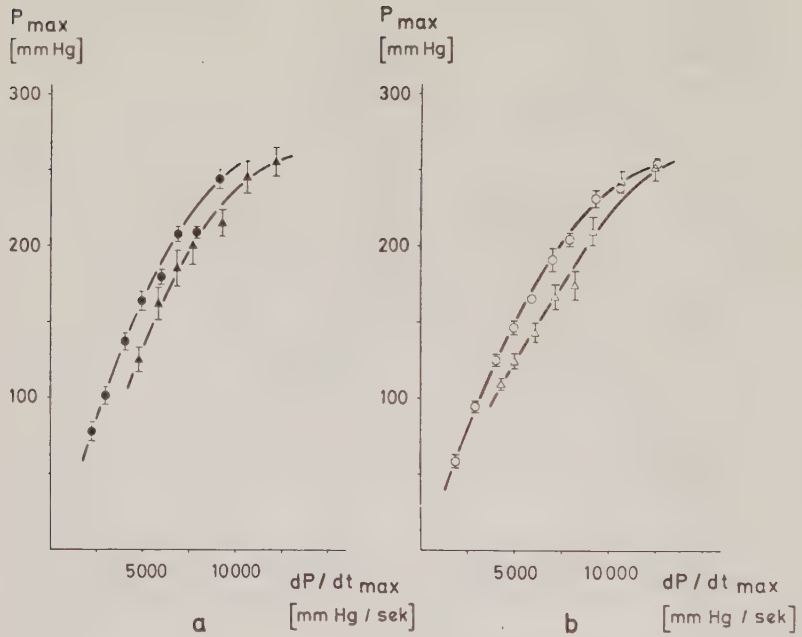


Abb. 25:

Maximale isovolumetrische Druckamplitude in Abhängigkeit von der Maximalgeschwindigkeit der Druckentwicklung. Wiederum ist in Schaubild a) die Steigerungsfähigkeit der Kontrollherzen, in b) der inotrope Effekt auf die trainingshypertrophierten Herzen dargestellt.

Mittelwertskurven aus 110 (ohne Ca^{++}) bzw. 50 (mit Ca^{++}) Messungen an Kontrollen und 100 (ohne Ca^{++}) bzw. 54 (mit Ca^{++}) Messungen an Schwimmratten.

Symbole wie in Abb. 23.

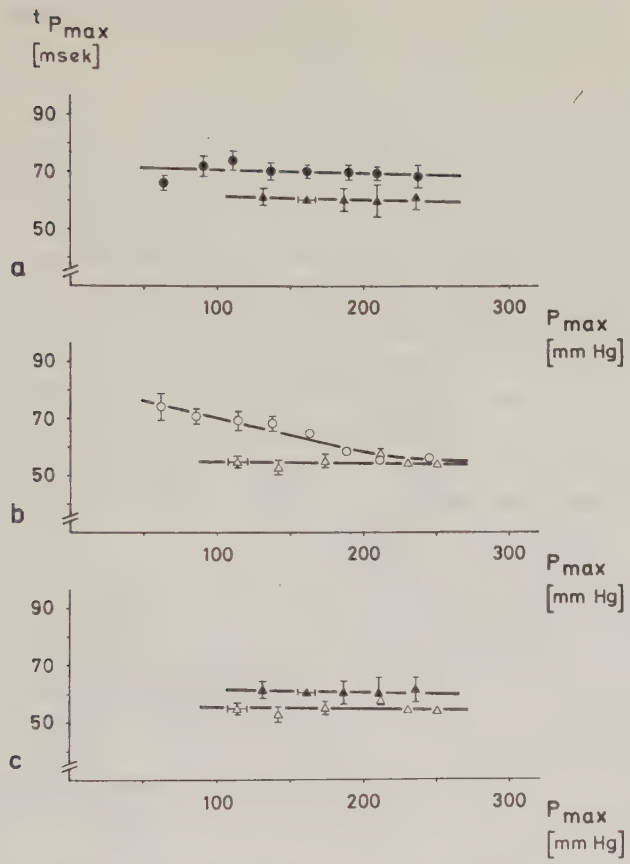


Abb. 26:

Beziehungen zwischen der Zeit vom Kontraktionsbeginn bis zum Erreichen der maximalen Druckamplitude und dem isovolumetrischen Gipfeldruck bei physiologischen Ca^{++}-Spiegeln und nach inotroper Intervention. Die zugrundeliegenden Mechanogramme wurden bei unterschiedlichen Ventrikelfüllungen gewonnen.

a) inotroper Effekt der Ca^{++}-Ionen auf Kontrollherzen
b) inotroper Effekt auf die schwimmtrainierten Herzen
c) direkter Vergleich der nach Ca^{++}-Stimulation gewonnenen Gipfelzeiten beider Kollektive

Ca^{++}-Ionen verkürzen generell die Zeit, in der ein gegebener Spitzendruck erreicht wird, wobei auch nach Ca^{++}-Gabe die Gipfelzeiten der trainierten Herzen unter denen der Kontrollen liegen (allerdings nicht signifikant).
Symbole wie in Abb. 23.

3.4.3. Wandspannungen und physikalische Eigenschaften der erschlafften Ventrikelwandung

Aus der Korrelation der errechneten mittleren systolischen Wandspannung mit der mittleren diastolischen Wandspannung wird ersichtlich, daß die Zufuhr von Ca^{++}-Ionen bei Kontroll- und Schwimmratten die von einer gegebenen diastolischen Ausgangslage entwickelten Gipfelspannungen jeweils erhöht (Abb. 27). Die Schwimmratten erzielen bei diastolischen Wandspannungen bis 2000 dyn/cm^2 unter Ca^{++}-Einfluß signifikant höhere Spannungswerte, bei größeren Vorbelastungen wird der positiv inotrope Effekt geringer. Bei den Kontrolltieren ist der unterschiedliche Kurvenverlauf statistisch nicht zu sichern, jedoch scheint die Kontraktilitätssteigerung im Bereich hoher diastolischer Spannungswerte eher größer zu werden.

Entsprechend der erhöhten Druckanstiegsgeschwindigkeit ist auch die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung nach Ca^{++}-Gabe gesteigert (Abb. 28). Bei den trainierten Tieren ist diese Ca^{++}-bedingte Steigerung der Anstiegsgeschwindigkeit der Spannung bei gegebener Vordehnung im gesamten Spannungsbereich signifikant, bei den Kontrolltieren ist eine Signifikanz bei diastolischen Spannungswerten über 1000 dyn/cm^2 nachzuweisen.

Der Elastizitätsmodul der Versuchstiere wurde in Abb. 11 beschrieben. Da Ca^{++}-Ionen, zumindest in der von uns verabreichten Konzentration, die diastolischen Minimakurven nicht beeinflussen, ist auch der Elastizitätsmodul der Tiere, die während des Versuchs Ca^{++} erhalten hatten, gegenüber denjenigen, denen kein Ca^{++} injiziert worden war, unverändert. Daher wurden in Abb. 11 bei beiden Kollektiven die Werte ohne und mit Ca^{++}-Applikation zusammengefaßt.

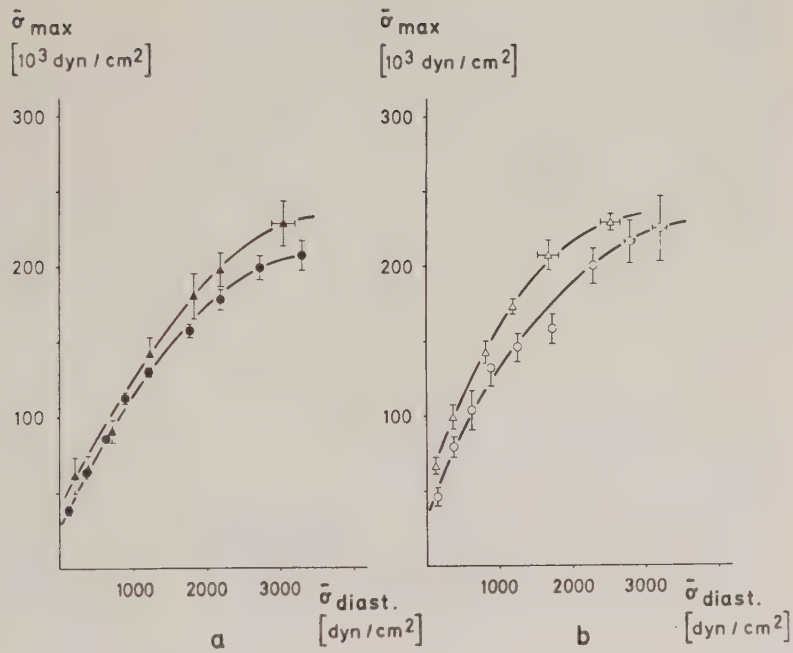


Abb. 27:

Abhängigkeit der von Kontrollherzen (a) und Schwimmerherzen (b) vor und nach intraventrikulärer Ca^{++}-Applikation entwickelten mittleren isovolumetrischen Gipfelspannungen von der mittleren diastolischen Wandspannung.

Korrelation a (Kontrollen) liegen 100 Einzelwerte vor und 35 Einzelwerte nach Ca^{++}-Gabe zugrunde, Korrelation b (Schwimmratten) setzt sich aus 84 Einzelwerten vor und 41 nach Ca^{++}-Gabe zusammen.

Symbole wie in Abb. 23.

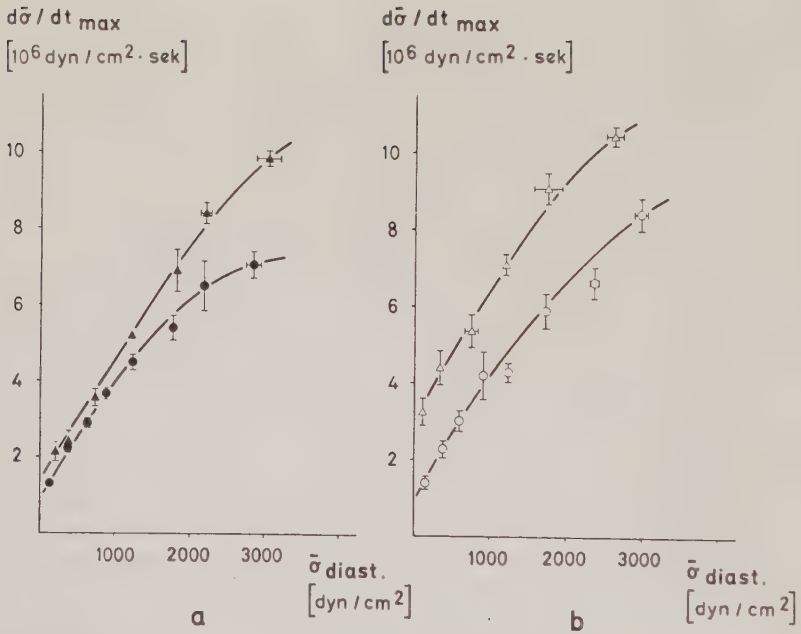


Abb. 28:

Maximale Anstiegsgeschwindigkeit der isovolumetrischen Wandspannung in Abhängigkeit von der mittleren diastolischen Wandspannung. Bei den Kontrollratten (a) ist die Ca^{++}-bedingte Erhöhung der Entwicklungsgeschwindigkeit bei diastolischen Spannungen über 1000 dyn/cm² signifikant, bei den Schwimmratten ist der Ca^{++}-Effekt über den gesamten Meßbereich statistisch gesichert.

Mittelwertskurven aus 116 (Kontrollen ohne Ca^{++}), 35 (Kontrollen mit Ca^{++}), 67 (Schwimmratten ohne Ca^{++}) und 33 (Schwimmratten mit Ca^{++}) Einzelmessungen.

Symbole wie in Abb. 23.

3.4.4. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen

In Abb. 29 sind die anhand des Maxwell-Modells errechneten Verkürzungsgeschwindigkeiten gegen die entwickelten Spannungen vor und nach Ca^{++}-Gabe aufgetragen. Ca^{++}-Ionen verschieben die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen von Kontrollen und Schwimmern nach rechts und oben. Unter dem Einfluß der positiv inotropen Substanz nehmen bei gleicher diastolischer Ausgangslage und Frequenz bei beiden Kollektiven sowohl die maximale entwickelte Spannung als auch der extrapolierte Wert der maximalen lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente nicht-signifikant zu. Bei den trainierten Tieren scheint die Ca^{++}-bedingte Vergrößerung dieser beiden Koordinatenabschnitte etwas deutlicher zu sein als bei den Kontrollen.

Beim Vergleich der inotropen Wirkung auf Kontroll- und Schwimmratten muß jedoch berücksichtigt werden, daß Mechanogramme gleicher diastolischer Wandspannungen analysiert wurden. Da die inotrope Stimulierbarkeit beider Kollektive nicht im gesamten Spannungsbereich konstant ist, können die hier festgestellten Unterschiede allein auf der Wahl der diastolischen Ausgangslage beruhen, lassen aber keine allgemeingültigen Rückschlüsse auf die Quantität der Inotropiesteigerung zu.

In Tabelle 2 sind noch einmal die Werte dieser 4 Kollektive zusammengefaßt. Angegeben sind jeweils die maximale mittlere Wandspannung und die anhand des Maxwell- und des Voigt-Modells berechneten und extrapolierten Verkürzungsgeschwindigkeiten der kontraktilen Elemente bei der Last O.

Da die nach dem Voigt-Modell errechneten Geschwindigkeitswerte von den nach dem Maxwell-Modell berechneten Werten bei allen Kollektiven quantitativ etwa gleich abweichen, wurde generell auf Darstellungen der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen nach dem Voigt-Modell verzichtet.

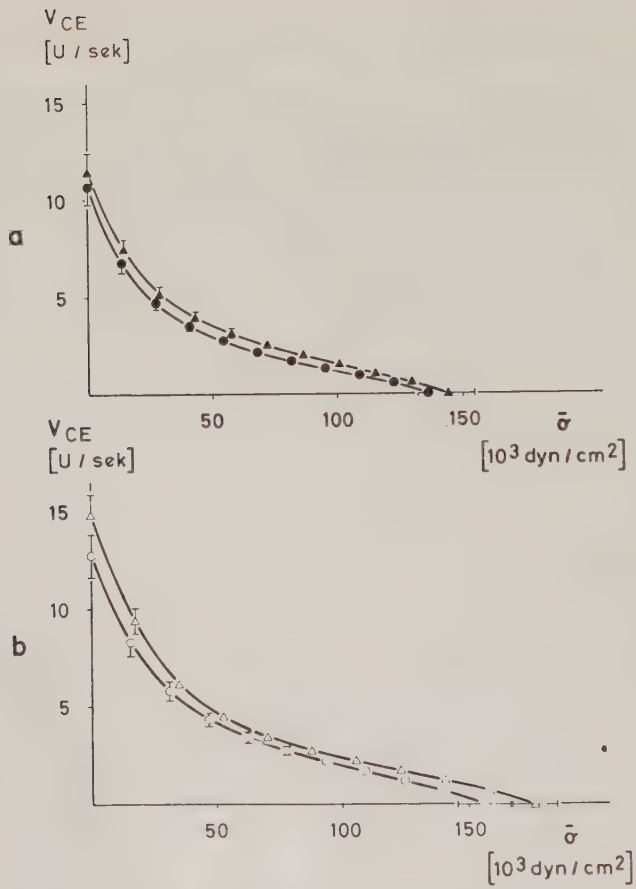


Abb. 29:

Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements, berechnet anhand des Maxwell-Modells aus repräsentativen isovolumetrischen Mechanogrammen, in Abhängigkeit von der mittleren Wandspannung.

a) Inotroper Effekt auf das Spannungs-Geschwindigkeits-Diagramm der Kontrollratten.
   - ● ohne Ca^{++} (n=7)
   - ▲ mit Ca^{++} (n=4)

b) Inotroper Effekt auf das Spannungs-Geschwindigkeits-Diagramm der trainierten Ratten.
   - o ohne Ca^{++} (n=7)
   - Δ mit Ca^{++} (n=4)

Bei beiden Kollektiven sind die kontraktilitätsbedingten Erhöhungen der maximalen entwickelten Spannung und der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit statistisch nicht zu sichern.

	Frequenz [min^{-1}]	$\bar{\sigma}_{diast.}$ [dyn/cm^2]	$\bar{\sigma}_{max}$ [$10^3 dyn/cm^2$]	V_{max} (Maxwell)	V_{max} (Voigt)
Kontrollen ohne Ca^{++} (n=7)	229,6 ± 16,2	1286,0 ± 45,0	137,0 ± 4,1	10,673 ± 0,917	9,129 ± 0,764
"Schwimmer" ohne Ca^{++} (n=7)	224,3 ± 17,9	1285,7 ± 45,3	156,0 ± 10,5	12,754 ± 1,112	11,063 ± 1,005
p	>0,4	>0,4	<0,1	<0,1	<0,1
Kontrollen ohne Ca^{++} (n=7)	229,6 ± 16,2	1286,0 ± 45,0	137,0 ± 4,1	10,673 ± 0,917	9,129 ± 0,764
Kontrollen mit Ca^{++} (n=4)	215,0 ± 25,3	1213,3 ± 47,4	143,5 ± 10,5	11,419 ± 1,020	10,106 ± 1,034
p	<0,35	<0,15	<0,3	<0,35	<0,25
"Schwimmer" ohne Ca^{++} (n=7)	224,3 ± 17,9	1285,7 ± 45,3	156,0 ± 10,5	12,754 ± 1,112	11,063 ± 1,005
"Schwimmer" mit Ca^{++} (n=4)	204,0 ± 19,2	1206,0 ± 43,2	175,4 ± 9,0	14,825 ± 1,073	13,200 ± 1,129
p	<0,25	<0,15	<0,1	<0,15	<0,1

Tabelle 2:

Vergleich der aus repräsentativen isovolumetrischen Mechanogrammen anhand zweier Muskelmodelle berechneten und mittels Polynomen 5. Grades extrapolierten Werte für die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements von trainingshypertrophierten und nichthypertrophierten Herzen vor und nach Ca^{++}-Gabe. Angegeben sind außerdem die Herzfrequenz, die mittlere diastolische Wandspannung, sowie die mittlere maximale Wandspannung.

3.4.5. Formale Analyse des isovolumetrischen Mechanogramms am Optimum der Druck-Volumen-Beziehungen

Bei der Klärung der Frage, inwieweit sich die myokardiale Leistungsfähigkeit der trainingshypertrophierten Herzen durch positiv inotrope Intervention steigern läßt im Vergleich zu Kontrollherzen, ist es nun interessant, die formale Veränderung des isovolumetrischen Mechanogramms von untrainierten und trainierten Tieren unter Ca^{++}-Einfluß im Zusammenhang zu untersuchen.

Hierzu wurde der Verlauf der isovolumetrischen Mechanogramme am Optimum der Druck-Volumen-Beziehungen vor und nach Ca^{++}-Gabe statistisch ausgewertet. Verwendet wurden bei den "Kontrollen ohne Ca^{++}" 7, bei den übrigen drei Kollektiven jeweils 5 Schläge repräsentativer Tiere bei gleicher Frequenz. Der errechnete Verlauf der Mechanogramme der vier Kollektive ist in Abb. 30 dargestellt, die zugrundeliegenden Daten sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

In Abb. 30 a) sind die isovolumetrischen Mechanogramme von Kontrollen und Trainierten ohne Ca^{++}-Gabe abgebildet. Die Schwimmratten entwickeln bei signifikant kürzerer Gipfelzeit einen signifikant höheren systolischen Spitzendruck als die Kontrollen, weil die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit größer ist. Bereits der Druck am 1. Wendepunkt ist bei geringfügig verkürzter Zeit signifikant höher. Im absteigenden Schenkel fällt noch die signifikant erhöhte maximale Druckabfallgeschwindigkeit der Schwimmerherzen auf, während die übrigen Parameter, die Zeit bis zum 2. Wendepunkt und der Druck am 2. Wendepunkt, sowie die Dauer der mechanischen Systole, nicht signifikant verändert sind. Der enddiastolische Druck der "Sportherzen" am Optimum ist gegenüber den Kontrollherzen vermindert, das enddiastolische Volumen jedoch, wohl aufgrund der trainingsbedingten Herzvergrößerung, ist am Optimum signifikant größer.

Die Abb. 30 b) und 30 c) zeigen die formalen Veränderungen des Mechanogramms der Kontroll- bzw. der Schwimmratten nach Applikation von Ca^{++}-Ionen. Bei den Kontrollen werden der am 1. Wendepunkt entwickelte Druck und der Gipfeldruck durch die positiv inotrope Substanz signifikant gesteigert.

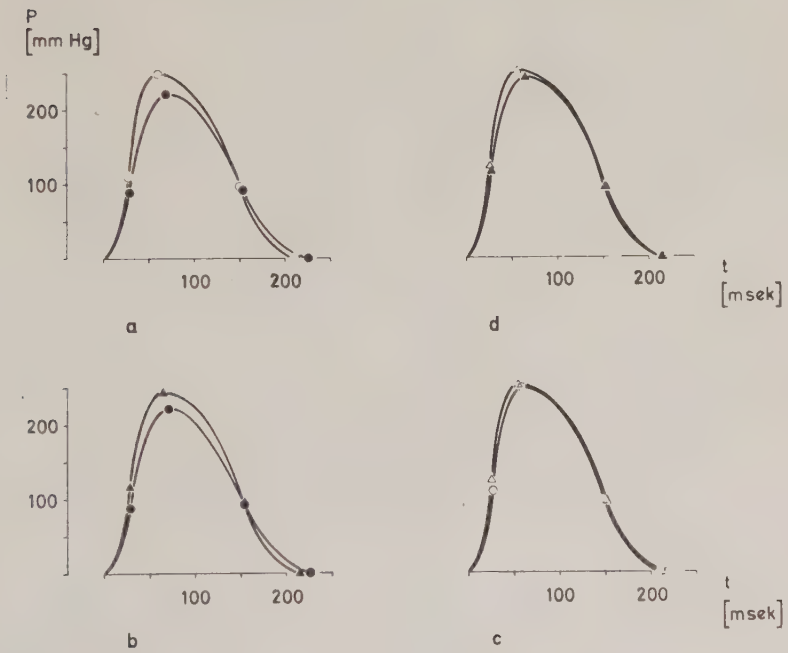


Abb. 30:

Formaler Ablauf des isovolumetrischen Mechanogramms am Optimum der Druck-Volumen-Beziehungen, berechnet anhand von jeweils 5 (Kontrollen ohne Ca^{++} 7) Schlägen repräsentativer Versuchstiere bei gleicher Frequenz. Zugrundeliegende Daten in Tabelle 3.
Folgende Mechanogramme sind dargestellt:
a) Kontroll- und Schwimmratten vor Ca^{++}-Gabe
b) Kontrollen vor und nach Ca^{++}-Gabe
c) Schwimmratten vor und nach Ca^{++}-Gabe
d) Kontroll- und Schwimmratten nach Ca^{++}-Gabe

Zur Verdeutlichung der Quantität des inotropen Effektes auf die beiden Kollektive sind die Abbildungen a) und d), sowie b) und c) nebeneinander dargestellt.

Symbole wie in Abb. 29.

Eine signifikante Erhöhung erfahren auch die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit sowie die maximale Druckabfallgeschwindigkeit. Sämtliche Zeitparameter des Mechanogramms werden durch Ca^{++} nicht-signifikant verkürzt, insbesondere die Zeit bis zum 1. Wendepunkt und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Druckamplitude werden trotz der beträchtlich höheren Drucke etwas kürzer.

Nur sehr geringe Veränderungen erfährt das isovolumetrische Mechanogramm der trainingshypertrophierten Herzen nach Ca^{++}-Gabe. Die Steigerung des Drucks am 1. Wendepunkt ist der einzige statistisch gesicherte Unterschied, während der Gipfeldruck nur noch wenig erhöht werden kann. Die Zeiten bis zum Erreichen des 1. Wendepunkts bzw. der maximalen Druckamplitude sind nach Ca^{++}-Gabe etwas verkürzt, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dementsprechend (nicht signifikant) gesteigert.

Den direkten Vergleich der isovolumetrischen Mechanogramme am Optimum von Kontroll- und Schwimmratten nach Ca^{++}-Gabe zeigt Abb. 30d). Gegenüber der Darstellung der Mechanogramme vor der positiv inotropen Intervention (Abb. 30a) ist eine gewisse Angleichung des Kontraktionsablaufs festzustellen. Der einzige statistisch zu sichernde Unterschied ist der von den trainingshypertrophierten Herzen am Wendepunkt des aufsteigenden Astes entwickelte höhere Druck. Die Zeit bis zum Erreichen des Gipfeldrucks, sowie die Höhe des Gipfeldrucks sind nicht mehr signifikant unterschiedlich. Entsprechend ist auch die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit nur noch geringfügig erhöht. Allerdings ist bei dieser Betrachtung, wie bereits erwähnt, zu berücksichtigen, daß der enddiastolische Druck, von dem aus der optimale systolische Spitzendruck entwickelt wird, bei den "Sportherzen" etwas geringer, das zugehörige enddiastolische Volumen jedoch signifikant größer ist als das der Kontrollherzen.

	Frequenz [min^{-1}]	EDP [mmHg]	V_d [cm^3]	t_W [msek]	P_W [mmHg]	t_G [msek]	P_{max} [mmHg]
Kontrollen ohne Ca^{++} (n = 7)	211,4 ± 10,7	3,84 ±0,36	0,270 ±0,014	29,0 ± 2,0	88,3 ± 4,3	68,9 ± 3,8	221,7 ± 6,0
Schwimmer ohne Ca^{++} (n = 5)	224,4 ± 14,3	3,14 ±0,35	0,322 ±0,010	27,5 ± 2,6	109,2 ± 5,1	59,8 ± 2,2	249,1 ± 9,1
p <	0,25	0,1	*0,01	0,35	*0,01	*0,05	*0,025

	$t_{W_{II}}$ [msek]	$P_{W_{II}}$ [mmHg]	dP/dt_{max} [mmHg/sek]	$-dP/dt_{max}$ [mmHg/sek]	t_{ges} [msek]
Kontrollen ohne Ca^{++} (n = 7)	154,3 ± 7,0	92,3 ± 3,9	8345 ± 363	2854 ± 128	225,8 ± 10,7
Schwimmer ohne Ca^{++} (n = 5)	150,0 ± 6,9	97,8 ± 4,0	10921 ± 957	3526 ± 267	211,6 ± 9,9
p <	0,35	0,2	*0,025	*0,025	0,2

Tabelle 3: (Legende S. 69)

	Frequenz [min^{-1}]	EDP [mmHg]	V_d [cm^3]	t_W [msek]	P_W [mmHg]	t_G [msek]	P_{max} [mmHg]
Kontrollen ohne Ca^{++} (n = 7)	211,4 ± 10,7	3,84 ±0,36	0,270 ±0,014	29,0 ± 2,0	88,3 ± 4,3	68,9 ± 3,8	221,7 ± 6,0
Kontrollen mit Ca^{++} (n = 5)	222,2 ± 11,0	3,92 ±0,25	0,266 ±0,006	28,0 ± 1,3	117,6 ± 2,4	64,8 ± 6,1	243,5 ± 7,6
p <	0,25	0,45	0,4	0,35	*0,0005	0,3	*0,025

	$t_{W_{II}}$ [msek]	$P_{W_{II}}$ [mmHg]	dP/dt_{max} [mmHg/sek]	$-dP/dt_{max}$ [mmHg/sek]	t_{ges} [msek]
Kontrollen ohne Ca^{++} (n = 7)	154,3 ± 7,0	92,3 ± 3,9	8345 ± 363	2854 ± 128	225,8 ± 10,7
Kontrollen mit Ca^{++} (n = 5)	153,4 ± 7,5	94,9 ± 6,8	11928 ± 525	3602 ± 327	215,0 ± 15,4
p <	0,475	0,4	*0,0005	*0,05	0,3

Fortsetzung Tabelle 3 (Legende S. 69)

	Frequenz [min^{-1}]	EDP [mmHg]	V_d [cm^3]	t_W [msek]	P_W [mmHg]	t_G [msek]	P_{max} [mmHg]
Schwimmer ohne Ca^{++} (n = 5)	224,4 ± 14,3	3,14 ±0,35	0,322 ±0,010	27,5 ± 2,6	109,2 ± 5,1	59,8 ± 2,2	249,1 ± 9,1
Schwimmer mit Ca^{++} (n = 5)	194,2 ± 13,9	2,94 ±0,51	0,314 ±0,010	26,2 ± 1,4	124,3 ± 2,2	56,2 ± 2,6	253,3 ± 9,1
p <	0,1	0,4	0,35	0,35	*0,025	0,2	0,4

	$t_{W_{II}}$ [msek]	$P_{W_{II}}$ [mmHg]	dP/dt_{max} [mmHg/sek]	$-dP/dt_{max}$ [mmHg/sek]	t_{ges} [msek]
Schwimmer ohne Ca^{++} (n = 5)	150,0 ± 6,9	97,8 ± 4,0	10921 ± 957	3526 ± 267	211,6 ± 9,9
Schwimmer mit Ca^{++} (n = 5)	152,6 ± 6,3	95,7 ± 4,7	12634 ± 851	3877 ± 242	216,2 ± 12,7
p <	0,4	0,4	0,15	0,2	0,4

Fortsetzung Tabelle 3 (Legende S. 69)

	Frequenz [min^{-1}]	EDP [mmHg]	V_d [cm^3]	t_W [msek]	P_W [mmHg]	t_G [msek]	P_{max} [mmHg]
Kontrollen mit Ca^{++} (n = 5)	222,2 ± 11,0	3,92 ±0,25	0,266 ±0,006	28,0 ± 1,3	117,6 ± 2,4	64,8 ± 6,1	243,5 ± 7,6
Schwimmer mit Ca^{++} (n = 5)	194,2 ± 13,9	2,94 ±0,51	0,314 ±0,010	26,2 ± 1,4	124,3 ± 2,2	56,2 ± 2,6	253,3 ± 9,1
p <	0,1	0,1	*0,0025	0,2	*0,05	0,15	0,25

	$t_{W_{II}}$ [msek]	$P_{W_{II}}$ [mmHg]	dP/dt_{max} [mmHg/sek]	$-dP/dt_{max}$ [mmHg/sek]	t_{ges} [msek]
Kontrollen mit Ca^{++} (n = 5)	153,4 ± 7,5	94,9 ± 6,8	11928 ± 525	3602 ± 327	215,0 ± 15,4
Schwimmer mit Ca^{++} (n = 5)	152,6 ± 6,3	95,7 ± 4,7	12634 ± 851	3877 ± 242	216,2 ± 12,7
p <	0,475	0,45	0,3	0,3	0,49

Fortsetzung Tabelle 3 (Legende S. 69)

Fortsetzung Tabelle 3 (Legende)

Statistischer Vergleich der isovolumetrischen Mechanogramme repräsentativer Versuchstiere am Optimum der Druck-Volumen-Beziehungen.

Abkürzungen:

EDP	=	enddiastolischer Ventrikeldruck
V_d	=	enddiastolisches Ventrikelinnenvolumen
t_W	=	Zeit bis zum 1. Wendepunkt
P_W	=	Ventrikeldruck am 1. Wendepunkt
t_G	=	Zeit bis zum Gipfelpunkt des Mechanogramms
P_{max}	=	isovolumetrische Druckamplitude
$t_{W_{II}}$	=	Zeit bis zum 2. Wendepunkt
$P_{W_{II}}$	=	Ventrikeldruck am 2. Wendepunkt
dP/dt_{max}	=	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
$-dP/dt_{max}$	=	maximale Druckabfallgeschwindigkeit
t_{ges}	=	Gesamtdauer des Mechanogramms

Der besseren Übersichtlichkeit halber sind die signifikanten Werte ($p < 0{,}05$) mit einem Stern gekennzeichnet.

4. METHODENKRITIK

4.1. Training

Bei den Versuchen wurden Sprague-Dawley-Ratten verwendet, da diese anspruchslosen und leicht zu haltenden Tiere am ehesten die Forderung nach einem größeren Kollektiv genetisch einheitlichen Materials erfüllen können.

Als Methode des langdauernden körperlichen Trainings wurde das Schwimmtraining einem Lauftraining in der Tretmühle gegenüber bevorzugt, weil im Schwimmbecken bei relativ geringem Aufwand das gesamte Kollektiv von 46 Tieren gleichzeitig und unter gleichen Bedingungen trainiert werden konnte.

Streßbedingte Reaktionen, die in diesem für Laborratten ungewohnten Element wohl nie vollständig ausgeschlossen werden können, wurden durch das oben beschriebene Trainingsprogramm, insbesondere durch Anwärmen der Wassertemperatur, auf ein Minimum reduziert. Die Herz und Kreislauf betreffenden Veränderungen, die sich in einer signifikanten Gewichtszunahme des gesamten Herzens und des linken Ventrikels bei Abnahme des Körpergewichts manifestierten, können somit als Trainingseffekte angesehen werden.

Während sich die bisher veröffentlichten Arbeiten mit einer gesamten Trainingsdauer von maximal 8 bis 10 Wochen begnügten, z.B. STEVENSON u. Mitarb. (1964), PENPARGKUL u. SCHEUER (1970), SCHEUER u. STEZOSKI (1972), HANSIS (1975), wurden die Tiere bei dieser Versuchsreihe durchschnittlich 18 Wochen lang trainiert. Prinzipiell wurden Schwimmratten, die zum Versuch anstanden, am Versuchstag und am Tag zuvor nicht mehr trainiert, da bei Tieren, deren letztes Training bis zu 24 Stunden zurücklag, eine verstärkte Neigung zu Extrasystolen während der Messungen bestand.

Es wurden zu den Versuchen in der Regel abwechselnd Kontrollen und schwimmtrainierte Tiere herangezogen.

4.2. Versuchsanordnung

Jedes Narkoseverfahren sowie die Eröffnung des Pleuraraums führen zu tiefgreifenden Veränderungen der Hämodynamik, insbesondere zu einer Kontraktilitätsminderung (RUSHMER u. Mitarb., 1963). Daher sind aus den experimentell gewonnenen hämodynamischen Daten nur begrenzte Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der wachen Tiere möglich. Da Narkoseverfahren und Operationstechnik jedoch bei allen Versuchstieren einheitlich angewandt wurden, können die Werte der beiden Kollektive miteinander verglichen werden.

Zur Beurteilung einer Frequenzabhängigkeit der auxotonischen Herzaktionen wurde über eine elektrische Reizung des N. Vagus eine Variation der Herzfrequenz von spontan über 300 Schlägen/min bis etwa 120/min erzielt. Dies konnte hinsichtlich der Kontraktilität ohne Bedenken durchgeführt werden, da sich durch Vagusreizung bei der Ratte kein endogenes Acetylcholin freisetzen läßt und auch exogen zugeführtes Acetylcholin auf das Ventrikelmyokard der Ratte im Gegensatz zu anderen Warmblüterspezies keinen inotropen Effekt aufweist (SIEBER, 1973).

4.3. Druckmessung

Der bei den Versuchen verwendete Druckaufnehmer vom Typ Statham P 23 Db arbeitet auf dem Prinzip eines mechanoelektrischen Wandlers. Eine Veränderung des elastischen Spannungszustandes führt zu einer Widerstandsänderung, die nach entsprechender Verstärkung aufgezeichnet werden kann. Die Eigenfrequenz des gesamten Druckaufnahmesystems, die bei über 100 Hz lag, kann hinsichtlich der Registriertreue als ausreichend hoch angesehen werden.

Da durch das Druckaufnahmesystem nur Druckänderungen aufgezeichnet werden, wurde als Bezugsdruck stets der atmosphärische Druck gewählt. Er wurde über einen Seitenhahn registriert (Systemdruck), bzw. nach Versuchsende durch

Herabziehen des Ventrikels über die unverändert liegende Kanüle aufgezeichnet (Ventrikeldruck). Um einen Einfluß des hydrostatischen Drucks der Flüssigkeitssäule im Katheter auf den registrierten Druck auszuschließen, wurden die beiden Druckaufnehmer so angebracht, daß die druckempfindliche Membran in Höhe der Kanülenspitze lag. Die Eichung der Druckaufnehmer erfolgte im Anschluß an jeden Versuch mittels eines Quecksilbermanometers.

Der Differentialquotient des Ventrikeldrucks dp/dt wurde, ebenso wie der Differentialquotient der phasischen Stromstärke d^2V/dt^2, ungefiltert registriert, da sich gezeigt hatte, daß mit zunehmender Frequenzfilterung eine zunehmende Phasenverschiebung zwischen Druck- bzw. Flowsignal und deren Differentialquotienten auftritt (KISSLING, 1976).

Bei kritischer Betrachtung der gefundenen isovolumetrischen Druckwerte ist neben den oben geschilderten Versuchsbedingungen noch der Einfluß des erhöhten Koronardrucks auf die Druck-Volumen-Beziehungen im Sinne eines "Gartenschlaucheffektes" zu beachten. Da die Abklemmung der Aorta jenseits des Abgangs der Koronararterien erfolgte, muß angenommen werden, daß ein starkes Ansteigen des intrakoronaren Drucks und die damit einhergehende vermehrte Füllung des koronaren Gefäßsystems zu einer Streckung des Gefäßbaumes und damit zu einer verstärkten passiven Vordehnung bestimmter Faserareale des Myokards führen (SALISBURY u. Mitarb., 1962; LOCHNER u. Mitarb., 1968). Demnach ist das enddiastolische Volumen im strengen Sinn kein Maß für die Sarkomerenlänge. Es wurde daher häufig als Bezugsparameter die mittlere diastolische Wandspannung gewählt.

4.4. Bestimmung des Herzinnenvolumens

Die Innenvolumenbestimmung des linken Ventrikels erfolgte indirekt durch Aufnahme der diastolischen Minimakurve am Ende eines jeden Versuchs, indem, wie bereits bei ULLRICH u. Mitarb. (1954) beschrieben, durch fraktionierte Entlee-

rung des isovolumetrisch schlagenden linken Ventrikels bei eröffnetem rechtem Ventrikel mittels einer Tuberkulinspritze der Druckverlauf im Ventrikel aufgezeichnet wurde. Über diese diastolische Entdehnungskurve konnte jedem enddiastolischen Druckwert das korrespondierende Ventrikelinnenvolumen zugeordnet werden.

Diese einfache Zuordnung ist möglich, da die Entdehnungskurven mit den am schlagenden Hundeherzen bestimmten enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehungen weitgehend übereinstimmen (KISSLING und GACK, 1970) und eine akute Verlagerung der diastolischen Minimakurve im Sinne einer Tonusänderung (WEZLER, 1962) ausgeschlossen werden kann (JACOB, 1968; KISSLING u. Mitarb., 1969).

4.5. Schlagvolumenbestimmung

Das Prinzip der bei den Versuchen angewandten elektromagnetischen Stromstärkemessung im uneröffneten Gefäß wurde zuerst von KOLIN (1936) und WETTERER (1937) beschrieben. Der um die Aorta ascendens gelegte Flowmeßkopf erzeugt ein Magnetfeld, in dem das durchströmende Blut als Elektrolytleiter gemäß der Lenz'schen Regel eine Induktionsspannung erzeugt, die der Fläche der Leiterschleife und der Stromstärke proportional ist. Nach Verstärkung kann so die phasische Stromstärke in der Aorta ascendens aufgezeichnet werden. Der Durchmesser des Meßkopfes wurde so gewählt, daß er die Aorta genau umschloß, ohne sie einzuengen. Es zeigte sich, daß der 2 mm-Meßkopf durchweg paßte.

Zur Eichung des Flowmeters wurde der verwendete Meßkopf nach Versuchsende um eine isolierte Rattenaorta gelegt, durch die ein definiertes Volumen Rinderblut in einer bestimmten Zeit geschickt wurde. Das Schlagvolumen wurde anhand des mitregistrierten Integrals des phasischen Flow bestimmt oder, wenn dies nicht möglich war, als Fläche unter der Flowkurve über die Austreibungszeit planimetrisch ermittelt.

Genaugenommen wurde so nicht das gesamte Schlagvolumen des linken Ventrikels bestimmt, da der durch die Koronargefäße abfließende Anteil mit dieser Methode nicht erfaßt werden kann. Ein eventueller Einfluß unterschiedlicher Hämatokritwerte auf die im Flowmeßkopf induzierte Spannung und damit auf die registrierte Stromstärke wurde nicht berücksichtigt, da nach KISSLING (1976) die Änderung dieser Größe bei Änderungen des Hk-Wertes um 10 % vernachlässigbar klein ist und bei der angewandten Untersuchungsmethode die durch Injektionen von Kochsalz bedingten Hk-Änderungen nur etwa 3 % betragen.

4.6. Berechnung der Wandspannung und des Elastizitätsmoduls

Neben den direkt meßbaren Parametern Druck und Volumen, mit denen bereits Otto FRANK 1895 die Arbeitsfähigkeit des Herzens charakterisiert hat, interessiert besonders am mehrbelasteten Herzen die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit, da diese über den "kontraktilen Status" und ein evtl. drohendes Herzversagen mehr aussagt als die nach außen hin erfaßbare Pumpenfunktion, die u.U. über lange Zeit hinweg kompensiert sein kann. Hinweise auf die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit ergeben sich durch die Wandspannung und die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung.

Will man von den am Gesamtventrikel meßbaren Größen Druck und Volumen auf die Spannungsentwicklung und die Verkürzung der einzelnen Myokardfasern rückschließen, ist man gezwungen, auf vereinfachende Modelle zurückzugreifen, die die komplizierten geometrischen Verhältnisse des linken Ventrikels möglichst exakt beschreiben. Dabei muß sich jedes Modell notwendigerweise auf eine durchschnittliche Näherung an die Anatomie des Ventrikels beschränken, da die Anordnung der einzelnen Myokardfasern in Ring-, Schräg- und Längsrichtung im einzelnen nicht berücksichtigt werden kann.

Bei diesen Untersuchungen wurde das Modell einer dickwandigen Hohlkugel (SANDLER u. DODGE, 1963) verwendet, das sich im Rahmen der gegebenen experimentellen Möglichkeiten am besten bewährt hat. Danach erfolgte die Berechnung der über die Wanddicke gemittelten entwickelten Spannung und der Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung. Als Ausdruck der elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand wurde anhand des selben Modells der Elastizitätsmodul in Wandmitte errechnet, der als repräsentativ für die gesamte Wand angesehen werden kann.

4.7. Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen

Anhand zweier Muskelmodelle (Maxwell- und Voigt-Modell) wurden die Verkürzungsgeschwindigkeiten der kontraktilen Elemente aus dem isovolumetrischen Mechanogramm des Gesamtventrikels berechnet. Dieses Verfahren weist erhebliche methodische und prinzipielle Einschränkungen auf.

Die verwendeten 3-Elemente-Modelle vereinfachen das kontraktile Geschehen sehr stark. Es zeigte sich nämlich, daß weder dem kontraktilen Element noch dem serienelastischen oder dem parallelelastischen Element eindeutig ein funktionelles Korrelat zuzuordnen ist. Nach Befunden von HUXLEY u. SIMMONS (1971), POLLACK und Mitarb. (1972), NOBLE u. ELSE (1972) und anderen sollen in den Brücken des Aktomyosin serienelastische Komponenten liegen, die in stärkstem Maß vom Aktivitätszustand des Muskels abhängen. Selbst eine klare Trennung von kontraktilem und parallelelastischem Element wird neuerdings in Frage gestellt, da wahrscheinlich ein Teil der Brückenverbindungen zwischen den Filamenten auch nach Repolarisation bestehen bleibt (JULIAN und SOLLINS, 1973). Somit wären Serienelastizität und Parallelelastizität selbst Teil des aktiven Prozesses.

Der Wert für die Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements bei der Last 0 kann direkt nicht gemessen werden, sondern läßt sich aus der errechneten Kraft-

Geschwindigkeits-Kurve durch Extrapolation zur Ordinate hin ermitteln, wobei der Ordinatenschnittpunkt die Größe von V_{max} angibt. Die so bestimmte Geschwindigkeit der lastfreien Verkürzung ist sehr stark vom verwendeten Muskelmodell und vom Extrapolationsverfahren abhängig. Bei den vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Extrapolation mit Approximationspolynomen, da sich die aus dem isovolumetrischen Mechanogramm des Gesamtorgans errechnete Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung nicht mit einer Hyperbelfunktion beschreiben läßt (GÜLCH, 1974). Das Extrapolationsverfahren wurde mit Polynomen 5. Grades durchgeführt, da Polynome geringeren Grades die Wertepaare nur ungenügend erfassen, höhergradige Polynome jedoch nicht, wie erwünscht, Meßfehlerschwankungen auszugleichen vermögen, so daß die nicht vermeidbaren Registrierartefakte und Ablesefehler besonders im Bereich kleiner Nachbelastungen zu unrealistischen V_{max}-Werten führen (KISSLING, 1976).

Nachdem die Forderung einer Vordehnungsunabhängigkeit des "apparenten" Wertes von V_{max} (SONNENBLICK, 1962) wohl endgültig widerlegt ist (z.B. GÜLCH und JACOB, 1975), werden nach PARMLEY und SONNENBLICK (1967) bereits die Konstanten der Serienelastizität von der Vorbelastung beeinflußt. NOBLE und ELSE (1972) und POLLACK u. Mitarb. (1972) stellten fest, daß sich die Konstanten sogar während des Kontraktionsablaufs ändern. Nach Untersuchungen von GÜLCH (1975) ist die Abhängigkeit der dynamischen Steifheit dK/dl des serienelastischen Elements von der momentanen Kraft K nicht linear, sondern exponentiell. Hinzu kommt, daß sich die Intensität des aktiven Zustandes und die Länge des kontraktilen Elements während einer Kontraktion fortlaufend ändern, so daß sich die aufgrund von Unterstützungszuckungen errechnete Kraft-Geschwindigkeits-Kurve in Wirklichkeit aus einer Anzahl von Einzelpunkten verschiedener Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen zusammensetzt, die jeweils einem bestimmten aktiven Zustand und einer definierten Länge des kontraktilen Elements zugeordnet sind (JACOB u. Mitarb., 1975 a).

Weitere Schwierigkeiten des Kraft-Geschwindigkeits-Konzepts ergeben sich bei der Bestimmung am Gesamtorgan aufgrund der gegebenen geometrischen Bedingungen und der asynchronen Erregung verschiedener Faserareale. Während ein Teil der Fasern sich bereits verkürzt, ist der andere Teil noch unerregt und wird durch die schon beginnende Kontraktion passiv gedehnt, was als zusätzliche Komponente, die sich fortlaufend ändert und quantitativ nicht erfaßbar ist, die Serienelastizität des Gesamtventrikels beeinflußt (REICHEL, 1973).

Angesichts so schwerwiegender Einwände gegen die Berechnung der Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung aus dem isovolumetrischen Mechanogramm des Gesamtventrikels erscheint dieses Verfahren nicht sehr aussichtsreich. Trotzdem ist der Versuch gerechtfertigt, weil die Geschwindigkeit der lastfreien Verkürzung tatsächlich die einzige Größe darstellt, die, unabhängig von der Myofibrillendichte, Aussagen über den elementaren Kontraktionsprozeß zuläßt, während sowohl die entwickelte Spannung als auch die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung als Ausdruck der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit von der Dichte der myofibrillären Strukturen abhängig sind.

4.8. Positive Inotropie durch Ca^{++}-Ionen

Die wichtige Rolle der Ca^{++}-Ionen bei der elektro-mechanischen Kopplung ist bei KATZ (1970) und anderen Autoren dargestellt.

Im unerregten Zustand des Muskels verhindert der Tropomyosin-Troponin-Komplex eine Interaktion zwischen Aktin und Myosin durch Hemmung der Aktomyosin-ATPase. Durch die Erregung der Zelle werden aus den intrazellulären Ca^{++}-Speichern des sarkoplasmatischen Retikulum Ca^{++}-Ionen freigesetzt, die eine Konformationsänderung des Troponin bewirken. Dadurch wird die Hemmwirkung auf die kontraktilen Proteine aufgehoben und in Anwesenheit von ATP deren Interaktion ermöglicht. Die Höhe der intrazellulären

Ca^{++}-Konzentration ist also für die Ausbildung der Querbrükken zwischen Aktin- und Myosinfilamenten entscheidend. Die bei der Erregung freigesetzte Ca^{++}-Menge ist abhängig von der Länge des Aktionspotentials, dem Ca^{++}-Gehalt der sarkoplasmatischen Speicher und letztlich von der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration. Je höher die extrazelluläre Ca^{++}-Konzentration ist, desto mehr Ca^{++} kann in die Speicher diffundieren, und desto mehr Ca^{++}-Ionen werden pro Aktionspotential freigesetzt.

Es ist bekannt, daß positiv inotrope Substanzen wie Orciprenalin, Digitalispräparate, Methylxanthine u.a. über eine erhöhte intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration zusätzliche Brückenkräfte zu aktivieren vermögen, was unter isometrischen Bedingungen als erhöhte Spannungsentwicklung meßbar ist. Unsere Absicht war, durch eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{++}-Konzentration die Leistungsreserven zu erfassen. Eine Doppelstimulation, die über die "postextrasystolische Potenzierung" positiv inotrop wirkt, stößt am Rattenherzen in situ auf experimentelle Schwierigkeiten. Daher entschieden wir uns, direkt durch Ca^{++}-Gabe die extrazelluläre und damit die intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration zu erhöhen.

Am Gesamtventrikel ist die Bestimmung der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration schwierig und wurde bei diesen Experimenten nicht durchgeführt. Dieses Vorgehen ist gegenüber Versuchen am Papillarmuskelpräparat etwas im Nachteil, da nur am isolierten Präparat der Ca^{++}-Gehalt der Perfusionslösung exakt eingestellt werden kann. Allerdings bleibt auch am Streifen der Ca^{++}-Strom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und damit die für den inotropen Effekt letztlich entscheidende intrazelluläre Ca^{++}-Konzentration unbekannt.

In Vorversuchen wurde das Verfahren der Inotropiesteigerung standardisiert, so daß die gewonnenen Daten jederzeit reproduzierbar sind. Da nach Applikation von mehr als $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Ca^{++}, verabreicht als Chlorid-Salz, keine zusätzliche inotrope Wirkung mehr festzustellen war, wurde unmittelbar vor jeder Messung diese Menge intraventrikulär injiziert.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. Betrachtung der isovolumetrischen Phase

Druck-Volumen-Beziehungen

Aussagen über die Leistungsfähigkeit des Gesamtventrikels können anhand der systolischen und diastolischen Druck-Volumen-Beziehungen gemacht werden. Bereits 1895 hat FRANK die grundlegenden Erkenntnisse über die Herzmechanik anhand des Arbeitsdiagramms am Froschmyokard geliefert, die durch die Ergebnisse von STRAUB (1917) und STARLING (1920) auch für das Warmblütermyokard bestätigt wurden. Obwohl man heute aufgrund der methodischen Fortschritte in der Lage ist, alle Parameter des Druck-Volumen-Diagramms mit relativ geringem Aufwand direkt zu messen, sind in der immensen Fülle der herzphysiologischen Literatur nur wenige Analysen kompletter Druck-Volumen-Diagramme zu finden (z.B. ULLRICH u. Mitarb., 1954; HILD und SICK, 1955; BAUEREISEN u. Mitarb., 1964; JACOB und WEIGAND, 1966; KISSLING und JACOB, 1969). Über trainingshypertrophierte Herzen ist nur eine Arbeit verfügbar (HEPP u. Mitarb., 1974).

Die Kenntnis der diastolischen Druck-Volumen-Beziehungen sowie der diastolischen Wandeigenschaften stellen die Grundlage einer Interpretation der systolischen Meßwerte dar. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist die diastolische Minimakurve der Schwimmerherzen nach rechts verlagert, der Verlauf insgesamt flacher. Diese Rechtsverlagerung der diastolischen Minimakurve wird bei Hypertrophieformen gefunden, bei denen ursächlich eine Volumenkomponente beteiligt ist (Trainingshypertrophie: HEPP u. Mitarb., 1974; Shunt-Hypertrophie: TAYLOR u. Mitarb., 1968; Goldblatthypertrophie im Initialstadium: KISSLING u. Mitarb., 1977). Neben einer Zunahme der Herzmuskelmasse ist dabei eine Zunahme des Fassungsvermögens zu finden, die für den flacheren Verlauf der Minimakurve verantwortlich zu machen ist.

Als mögliche Ursachen der gefundenen Rechtsverschiebung könnte man eine Abnahme des diastolischen Muskeltonus beim hypertrophierten Myokard als Folge eines aktiven Prozesses (WEZLER, 1962; GEBHARDT und REINDELL, 1964) oder eine plastisch bedingte Erweiterung der Herzhöhle infolge akuter Überlastung während den Registrierungen unter isovolumetrischen Bedingungen (GILMORE u. Mitarb., 1966) in Betracht ziehen.

Die Frage einer aktiven Verschiebung der Ruhedehnungskurve im Sinne einer Tonusminderung war lange Zeit umstritten. Würde man die geometrischen Verhältnisse außer acht lassen und würde den Tonus pauschal als "Elastizität des komplett erschlafften Ventrikels" definieren, gekennzeichnet durch den Verlauf der diastolischen Minimakurve, so müßte man aufgrund der verminderten Volumenelastizität der trainierten Herzen eine Tonusminderung annehmen. Da jedoch die Gesamtdehnbarkeit außer von den Materialeigenschaften der Wand wesentlich von Radius und Wanddicke des Ventrikels abhängen, stellt der Elastizitätsmodul einen viel geeigneteren Parameter zur Beurteilung der elastischen Wandeigenschaften dar. In früheren Untersuchungen wurde der Elastizitätsmodul als Funktion der diastolischen Wandspannung bei den Schwimmerherzen eher leicht erhöht gefunden (HEPP u. Mitarb., 1974), nach den vorliegenden Ergebnissen ist er ganz leicht erniedrigt. Eine signifikante Änderung jedoch wurde nie nachgewiesen, so daß eine gesteigerte Dehnbarkeit des Gewebes selbst als Ausdruck eines herabgesetzten Muskeltonus auszuschließen ist (JACOB u. Mitarb., 1975 b). Der flachere Verlauf der diastolischen Minimakurve ist vielmehr durch die Zunahme der Ventrikelkapazität infolge Längenwachstums der Myokardfasern hinreichend erklärt.

Zur Beurteilung der Arbeitskapazität des Ganzherzens wird der Abstand zwischen der diastolischen Minimakurve und der isovolumetrischen Maximakurve herangezogen. Die deutliche Rechtsverlagerung der systolischen Gipfeldrucke der trai-

nierten Herzen läßt sich durch das vergrößerte Ventrikellumen erklären. Sehr deutlich kommt der Einfluß der veränderten Kammergeometrie bei Bezug der isovolumetrischen Maxima auf den enddiastolischen Ventrikeldruck zum Tragen. Da aufgrund der flacheren Minimakurve der trainierten Herzen gleichen Füllungen viel geringere Füllungsdrucke entsprechen, rückt die isovolumetrische Maximakurve der Schwimmratten gegenüber der Kontrollkurve nach links, so daß die trainierten Tiere bei jedem EDP höhere Gipfeldrucke entwickeln.

Am Optimum der Druck-Volumen-Beziehung erreichen die Schwimmratten bei größerem Volumen, jedoch geringerem Füllungsdruck, signifikant höhere Spitzenwerte als die Kontrollen. Demnach ist die Arbeitskapazität des gesamten Ventrikels durch das Training sicher gesteigert.

An einer erhöhten Arbeitskapazität des trainingshypertrophierten Herzens (HEPP u. Mitarb., 1974) wie auch bei andersartigen Hypertrophien im kompensierten Stadium (z.B. KISSLING und Mitarb., 1977) kann eigentlich kaum Zweifel bestehen, da allein aufgrund der Zunahme der Muskelmasse, was z.T. zu einer Verdickung der Ventrikelwand führt, der unter isovolumetrischen Bedingungen entwickelte Druck ansteigt. Keinesfalls jedoch darf aus der überhöhten Maximakurve allein auf eine Steigerung der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit geschlossen werden. Theoretisch wäre sogar eine gegensinnige Änderung beider Größen möglich, d.h. eine gesteigerte Arbeitskapazität könnte bei ausreichender Dickenzunahme der Wand selbst bei schon reduzierter querschnittsbezogener Leistungsfähigkeit bestehen.

Druckanstiegsgeschwindigkeit

Neben der Arbeitskapazität des Herzens, die allein durch die Parameter Druck und Volumen bestimmt wird, interessiert besonders die Leistungsfähigkeit, die daneben den Zeitfaktor beinhaltet. Die einfachste Möglichkeit zur Berücksichtigung der Zeit stellt die Analyse des 1. Differential-

quotienten des Ventrikeldrucks, der Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt, dar. Zusammen mit der Dauer des Druckanstiegs können sich hieraus Hinweise für die myokardiale Leistungsfähigkeit des Gesamtventrikels ergeben.

Die Schwimmratten erreichen bei gegebenem enddiastolischem Druck eine signifikant höhere maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit. Das ist selbst bei gleichbleibender Leistungsfähigkeit zu erwarten, denn zur Entwicklung höherer Drucke muß die Anstiegsgeschwindigkeit größer werden, wenn nicht die Anstiegszeit verlängert ist.

Bessere Aussagen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit lassen sich bei Bezug des systolischen Gipfeldrucks auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit gewinnen. Zunächst fällt generell die überproportionale Zunahme von dp/dt_{max} mit zunehmender Füllung auf.

Dieses Phänomen einer Verkürzung der mechanischen Anstiegszeit mit zunehmendem Füllungsdruck wurde bereits von JACOB und WEIGAND (1966) beobachtet. Wahrscheinlich ist hierfür die Verkürzung der Aktionspotentialdauer bei hohen isovolumetrischen Druckwerten verantwortlich zu machen, die sich als Abnahme der mechanischen Anstiegszeit auswirken müßte.

Im Vergleich zu den Kontrollen sind die Gipfelzeiten der trainierten Tiere bei gegebenem systolischem Spitzendruck deutlich kürzer. Bei Korrelation mit dem Gipfeldruck ist die Kurve der Schwimmratten folglich zu größeren maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeiten hin verlagert. Diese Rechtsverschiebung als Folge einer vergrößerten Kontraktionsgeschwindigkeit wird im akuten Versuch unter positiv inotropem Einfluß beobachtet und läßt dort bei gleicher diastolischer Ausgangslage die Aussage einer gesteigerten Kontraktilität zu (KISSLING und JACOB, 1972). Beim hypertrophierten Myokard dagegen kann anhand dieser Korrelation nichts über den kontraktilen Status ausgesagt werden, da die Druckanstiegsgeschwindigkeit ebenso wie der entwickelte Druck entscheidend von den geometrischen Be-

dingungen abhängig ist. Zulässig ist an dieser Stelle lediglich die Feststellung, daß die Leistungsfähigkeit der Schwimmerherzen anhand der gegenüber Kontrollen erhöhten maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit gesteigert ist.

Dieser Befund steht in Einklang mit PENPARGKUL und SCHEUER (1970), die am isolierten Ganzherzen trainierter Ratten dp/dt_{max} bei gleichen Vor- und Nachbelastungen erhöht fanden. GOLTZ u. Mitarb. (1972) beobachteten, daß die Papillarmuskelpräparate trainingshypertrophierter Rattenventrikel eine größere Gipfelkraft mit erhöhter maximaler Anstiegsgeschwindigkeit entwickeln, wobei die Gipfelzeit etwas verlängert ist. HANSIS (1975) stellte auch am Gesamtventrikel in situ fest, daß die Schwimmerherzen bei gegebenem enddiastolischem Druck einen höheren systolischen Spitzendruck in kürzerer Zeit als Kontrollherzen erreichen.

Querschnittsbezogene myokardiale Leistungsfähigkeit

Wie bereits dargestellt, kann beim vergrößerten Herzen die Leistungsfähigkeit des Gesamtventrikels kein Maß für die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit sein. Durch Umrechnung der Druck-Volumen-Diagramme in Längen-Spannungs-Beziehungen anhand eines dickwandigen Kugelmodells kann den unterschiedlichen geometrischen Bedingungen in den einzelnen Phasen der Herzaktion Rechnung getragen werden, so daß eine Beurteilung der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit möglich ist. Da die passiven elastischen Wandeigenschaften in der Diastole beim Schwimmerherzen kaum verändert sind, können für gleiche diastolische Wandspannungen nahezu gleiche Sarkomerenlängen angenommen werden.

Die Schwimmratten entwickeln bei gegebener diastolischer Spannung höhere isovolumetrische Gipfelspannungen mit einer gesteigerten Maximalgeschwindigkeit der Spannungsentwicklung.

Denselben Befund konnte HANSIS (1975) bereits nach kürzer dauerndem Training erheben. Auch am Papillarmuskelpräparat, an dem wegen der parallelen Anordnung der Myokardfasern die komplizierten Berechnungen entfallen, wurde von GOLTZ u. Mitarb. (1972) und KÄMMEREIT u. Mitarb. (1975) bei den trainierten Herzen eine gesteigerte Spannungsentwicklung mit einer größeren maximalen Anstiegsgeschwindigkeit beschrieben. GRIMM u. Mitarb. (1963) stellten unveränderte Längen-Spannungs-Beziehungen nach körperlichem Training fest, PENPARGKUL u. Mitarb. (1970) schlossen aus einem erhöhten O_2-Verbrauch auf eine größere Spannungsentwicklung der trainierten Herzen. Es herrscht in der Literatur also weitgehend Einigkeit darüber, daß die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit trainingshypertrophierter Herzen auf keinen Fall vermindert, sondern eher erhöht ist.

Die von einem Muskel unter isometrischen Bedingungen pro Flächeneinheit entwickelte Spannung ist eine direkte Funktion der Zahl aktiver Brücken zwischen Aktin- und Myosin-Filamenten und somit abhängig von der Vordehnung und von der Dichte kontraktiler Strukturen. Außerdem können Veränderungen der myofibrillären Feinstruktur Auswirkungen auf die Spannungsentwicklung haben.

Eine vergrößerte Sarkomerenlänge und damit ein höherer Grad der Überlappung der Filamente bei gleicher Wandspannung kann, wie gesagt, weitgehend ausgeschlossen werden, da sich die elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand nach körperlichem Training nicht entscheidend ändern.

Während BHAN u. SCHEUER (1972) bei den trainierten Herzen eine unveränderte Aktomyosinkonzentration feststellten und sie die gesteigerte Leistungsfähigkeit ausschließlich mit einer erhöhten ATPase-Aktivität des Aktomyosin erklärten, geben MEDUGORAC und Mitarb. (1975 a) einen signifikanten Anstieg der Konzentration der kontraktilen Proteine nach Schwimmtraining an. Eine erhöhte Myofibrillendichte geht mit einer Zunahme der Querbrücken einher und bietet eine Erklärung für die gesteigerte Spannungsentwicklung und für

die erhöhte Anstiegsgeschwindigkeit der Spannung. Somit sind jedoch auch anhand der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit keine Aussagen über den elementaren Kontraktionsprozeß zu machen, denn selbst bei leicht reduziertem kontraktilem Status der Einzelfaser können die querschnittsbezogenen Parameter erhöht sein.

Lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements

Die Geschwindigkeit der lastfreien Verkürzung soll nach der Gleittheorie der Muskelkontraktion von der Zahl der Aktomyosinbrücken unabhängig sein (KATZ, 1970), dagegen in enger Beziehung zur Geschwindigkeit des Energieumsatzes und damit zur spezifischen Aktivität der Aktomyosin-ATPase stehen (BÁRÁNY, 1967). Somit wäre diese Größe V_{max} auch unabhängig von der Myofibrillendichte und könnte Hinweise auf den elementaren Kontraktionsprozeß geben.

Unter Berücksichtigung der vielfältigen Einwände gegen das V_{max}-Konzept wurden aus dem ansteigenden Schenkel des isovolumetrischen Mechanogramms die Verkürzungsgeschwindigkeiten des kontraktilen Elements errechnet und gegen die entwickelte Spannung aufgetragen. Der extrapolierte Wert für die Verkürzungsgeschwindigkeit bei der fiktiven Last 0 der trainingshypertrophierten Herzen liegt, statistisch nicht signifikant, über den Kontrollen. Da auch die maximale systolische Spannungsentwicklung σ_o gesteigert ist, ergibt sich eine erhebliche Vergrößerung der Fläche unter der Spannungs-Geschwindigkeits-Kurve, die als Maß für die myokardiale Leistungsfähigkeit bei gegebener Vorbelastung gilt.

Die Ursache der erhöhten lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements beruht wahrscheinlich auf einer Strukturveränderung, die das Myosinmolekül im Rahmen des hämodynamischen Anpassungsprozesses bei körperlichem Training durchmacht. MEDUGORAC u. Mitarb. (1975b)haben fest-

gestellt, daß das Verhältnis der leichten Ketten bei Schwimmratten verändert ist, was mit einem signifikanten Anstieg der Myosin-ATPase-Aktivität einhergehen soll. BHAN und SCHEUER (1972, 1975) beobachteten ebenfalls an Schwimmerherzen eine gesteigerte Aktivität der Myosin-ATPase, die darüber hinaus vom absolvierten Trainingspensum abhängig war. Die von BÁRÁNY (1967) an verschiedenen Typen von Skelettmuskeln geforderte Beziehung zwischen der spezifischen Aktomyosin-ATPase-Aktivität und der Größe V_{max} wird weitgehend bestätigt durch diese Befunde bei trainingshypertrophierten Herzen, wo beide Parameter erhöht sind, sowie bei Goldblatt-Herzen, wo sowohl die ATPase-Aktivität als auch die Geschwindigkeit der lastfreien Verkürzung vermindert sind (MEDUGORAC u. Mitarb., 1975b).

Eine gute richtungsmäßige Übereinstimmung der vorliegenden Ergebnisse ergibt sich mit den Befunden am Papillarmuskel, wo KÄMMEREIT u. Mitarb. (1975) eine Zunahme der maximal möglichen Momentanleistung feststellten, die auf einem signifikanten Anstieg der aktiven Spannungsentwicklung und einem leichten Anstieg der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit beruht. Diese weitgehende Konkordanz der am Gesamtventrikel errechneten mit den am Streifenpräparat mit der Quick-release-Technik viel exakter bestimmbaren V_{max}-Werten, die sich schon am Goldblattmodell abzeichnete (KISSLING, 1976), stellt eine Rechtfertigung zur Bestimmung dieser Größe am Ganzherzen dar.

Über die Bedeutung der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit ist sehr viel geschrieben worden. Da SONNENBLICK (1962) die Vordehnungsunabhängigkeit von V_{max} gefordert hatte, sollte diese Größe geeignet sein, unabhängig von allen äußeren Bedingungen als Index für den kontraktilen Status zu dienen. Nachdem sich diese Allgemeingültigkeit nicht bestätigte und immer mehr prinzipielle und methodische Probleme bei der Erfassung dieser Größe auftauchten (s. Methodenkritik), schien das ganze V_{max}-Konzept in Frage gestellt. Zudem zeigte die errechnete Größe von V_{max} häufig

nicht die besonders von Klinikern geforderte Korrelation zur myokardialen Leistungsfähigkeit oder gar zum klinischen Erscheinungsbild.

Die myokardiale Leistungsfähigkeit, die als Fläche unter der Kraft-Geschwindigkeits-Kurve von V_{max} und von σ_o abhängig ist, kann etwa, wie nach Nierenarterienstenose im 4-Wochen-Stadium, gesteigert sein, obwohl V_{max} und die spezifische ATPase-Aktivität bereits vermindert sind, weil die Zunahme der kontraktilen Strukturen zu einem kompensatorischen Anstieg der Gipfelspannung führt (JACOB u. Mitarb. 1976). Möglicherweise ist diese reduzierte Verkürzungsgeschwindigkeit nur als sinnvoller Anpassungsprozeß des chronisch druckbelasteten Herzens an die äußeren Bedingungen zu betrachten, da eine sehr große Druckentwicklung mit etwas verminderter Geschwindigkeit offenbar am rationellsten zu bewältigen ist. Die Hypertrophie bei körperlicher Dauerbelastung dagegen soll rasch eine Zunahme des Herzzeitvolumens ermöglichen, was nur über eine erhöhte Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements möglich ist. So kommt es über eine Strukturveränderung des Myosin zu einer Zunahme der spezifischen ATPase-Aktivität und zu einem Anstieg der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements. Da bei den Schwimmerherzen auch die Gipfelspannung erhöht ist, resultiert daraus eine vergrößerte myokardiale Leistungsfähigkeit.

Insgesamt kann man anhand der isovolumetrischen Phase eine Beeinträchtigung der elementaren Myokardfunktion bei den trainingshypertrophierten Herzen ausschließen und darf aufgrund des erhöhten V_{max}-Wertes eher eine leichte Verbesserung des kontraktilen Elementarprozesses erwarten.

5.2. Betrachtung der auxotonischen Phase

Will man die myokardiale Leistungsfähigkeit des Gesamtventrikels detailliert untersuchen, darf man sich nicht mit der isovolumetrischen Phase der Herzaktion begnügen. Denn bei der Verkürzung der Myokardfasern könnten möglicherweise zusätzliche die Hämodynamik beeinflussende Widerstände auftreten, die in der isovolumetrischen Phase nicht erfaßbar sind. Daher wurde eine Analyse der Austreibungsphase bei trainierten Ratten und Kontrollen versucht, wobei besonders die Größe des Schlagvolumens und die Verkürzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von Vor- und Nachbelastung interessierten.

In der sportmedizinischen Literatur war lange Zeit die Frage umstritten, ob das Schlagvolumen des Sportherzens in Ruhe vermindert oder vergrößert ist. In älteren Untersuchungen (z.B. REINDELL u. Mitarb., 1960), die mittels Sphygmographie, Ballistokardiographie oder mit der Fremdgasmethode durchgeführt wurden, ist meist trotz erheblich vergrößerten Herzvolumina der Sportler von verminderten Schlagvolumina die Rede. Da dieser Befund den klassischen Herzgesetzen widerspricht, wurde versucht, die Größe des Schlagvolumens generell vom Ausmaß des "diastolischen Herzmuskeltonus" abhängig zu machen (REINDELL u. Mitarb., 1961). In neuerer Zeit wurden diese Ergebnisse durch verfeinerte, direkte Untersuchungsmethoden widerlegt. Mit der Farbstoffverdünnungstechnik (BEVEGARD u. Mitarb., 1963; KINDERMANN u. Mitarb., 1974; ROST u. DREISBACH, 1975) und mit der nicht-invasiven Echokardiographie (ROST u. Mitarb., 1972) wurde das Schlagvolumen von Leistungssportlern in Körperruhe durchweg vergrößert gefunden. Weil aufgrund der gesteigerten Ventrikelkapazität das enddiastolische Volumen auch vergrößert ist, ergibt sich keine wesentliche Änderung der Auswurffraktion, was die Theorie der "regulativen Dilatation" nicht bestätigt.

Die vorliegenden Untersuchungen, die mit Hilfe der elektromagnetischen Stromstärkemessung in der Aorta ascendens durchgeführt wurden, zeigen bei den Kontroll- und Schwimmerherzen eine eindeutige Abhängigkeit des Schlagvolumens vom enddiastolischen Volumen. Beide Kurven weisen einen ähnlichen, zur Abszisse hin leicht konvexen Verlauf auf, wobei die trainierten Herzen bei gegebener Füllung ein etwas geringeres Volumen auswerfen als die Kontrollen. Die Auswurffraktion ist demnach bei einem bestimmten enddiastolischen Volumen geringfügig kleiner.

Anhand dieser Korrelation ließen sich quantitative Aussagen über das Ruheschlagvolumen machen, wenn der Arbeitspunkt der Herzen bekannt wäre. Man kann aufgrund früherer Untersuchungen annehmen, daß die Herzen bei geschlossenem Thorax jeweils kurz unterhalb des Optimums der Druck-Volumen-Beziehung arbeiten. Da das Optimum der trainierten Herzen bei signifikant höheren enddiastolischen Volumina liegt, ist mit ziemlicher Sicherheit das Schlagvolumen der schwimmtrainierten Ratten in körperlicher Ruhe größer, was die klinischen Befunde bei Leistungssportlern bestätigt.

Zu überlegen ist nun die Frage, weshalb die trainingshypertrophierten Herzen bei gegebener Füllung ein kleineres Schlagvolumen auswerfen. Ein möglicher Teilaspekt könnte die vergrößerte Ventrikelkapazität der "Sportherzen" sein. Gleichen Füllungsvolumina müßten demnach bei etwa gleichen elastischen Wandeigenschaften verminderte Sarkomerenlängen des trainierten Myokards entsprechen, so daß aufgrund der geringeren Vordehnung nur kleinere Volumina ausgeworfen werden (Frank-Starling-Mechanismus). Die Analogie hierzu ist die Rechtsverlagerung der isovolumetrischen Maximakurve, wo bei kleinen enddiastolischen Volumina entsprechend der geringeren Vordehnung verminderte systolische Spitzendrucke erzielt werden.

Schließlich muß auch der Einfluß der Nachbelastung auf das Schlagvolumen diskutiert werden. Der bei den Schwimmratten

bei gegebenem Minutenvolumen erhöhte totale periphere Widerstand führt zu einer Erhöhung der Nachbelastung und könnte bewirken, daß von gleicher enddiastolischer Füllung ein kleineres Volumen ausgestoßen wird.

Die Ursache dieser Widerstandserhöhung bei den trainierten Ratten ist allerdings unklar. REINDELL u. Mitarb. (1960) stellten bei Leistungssportlern einen erhöhten peripheren Widerstand fest, den sie mit einer Gegenregulation des Kreislaufs im Sinne einer Zentralisation als Antwort auf das verminderte Minutenvolumen erklärten. Hier ist das Herzzeitvolumen nicht vermindert, der Grund für den erhöhten Widerstand demnach der bei den Schwimmratten höhere mittlere arterielle Blutdruck. Dieser könnte evtl. doch Ausdruck einer Streßreaktion der Tiere beim Schwimmen sein oder auf unterschiedlichen Narkoseeinflüssen beruhen, was letztlich nicht zu klären ist.

Eine Beurteilung der Kontraktionsgeschwindigkeit in der Austreibungsphase ist möglich durch die Analyse der Flowkurve. Wird die Stromstärke des Blutes herznah bestimmt, dann entspricht der Gipfelpunkt der Kurve der systolischen Spitzenstromstärke dV/dt_{max}, die höchste Anstiegssteilheit der maximalen Beschleunigung des Blutes d^2V/dt^2_{max}.

Bei einer gegebenen Ventrikelfüllung erzielen die "Schwimmer", möglicherweise aufgrund des erhöhten peripheren Widerstandes, eine leicht verminderte Spitzenstromstärke. Da jedoch das hierbei ausgeworfene Volumen im selben Maß reduziert ist, wird jedes gegebene Schlagvolumen von den trainierten Herzen mit derselben maximalen Stromstärke ausgeworfen wie von den Kontrollen. Dagegen ist bei gegebenem enddiastolischem Volumen die maximale Beschleunigung der Schwimmratten signifikant kleiner und damit die Zeit, die vom Beginn der Austreibungsphase bis zum Erreichen der Spitzenstromstärke benötigt wird, gegenüber den Kontrollen verlängert. Erstaunlicherweise ist jedoch sowohl bei gegebener Frequenz als auch bei gegebenem Schlagvolumen die gesamte Austreibungszeit nicht verlängert. Daraus folgt,

daß die Flowkurve der trainingshypertrophierten Herzen einen anderen Verlauf nehmen muß als die Kontrollkurve. Bei gleicher Verlaufsdauer, gleicher Fläche und gleicher Gipfelhöhe liegt der Gipfelpunkt signifikant später.

Der auffälligste Parameter bei korrelativer Betrachtung ist sicherlich die maximale Beschleunigung der Schwimmerherzen, die sowohl bei gegebener Füllung als auch bei gegebener Spitzenstromstärke vermindert ist. NOBLE u. Mitarb. (1966) schlugen d^2V/dt^2_{max} als Kontraktilitätsindex vor, da diese Größe auf intramyokardiale Veränderungen sehr stark reagiere, von äußeren mechanischen Bedingungen jedoch nicht beeinflußt werde. Die vorliegenden Ergebnisse weisen eine eindeutige Abhängigkeit von der enddiastolischen Füllung und vom peripheren Widerstand nach, so daß selbst im akuten Versuch eine quantitative Kontraktilitätsaussage anhand von d^2V/dt^2_{max} nicht möglich ist. Bei der Beurteilung der Verkürzungsgeschwindigkeit im chronischen Versuch muß darüber hinaus die veränderte Kammergeometrie berücksichtigt werden. Keinesfalls sind also aus einer verminderten Anstiegssteilheit Rückschlüsse auf eine verminderte Kontraktilität erlaubt.

Bei Betrachtung der Abhängigkeit des Minutenvolumens, der Spitzenstromstärke und der maximalen Beschleunigung vom totalen peripheren Widerstand fällt auf, daß d^2V/dt^2_{max} die Größe ist, die mit zunehmendem Widerstand die stärkste Abnahme aufweist. Daher ist es ohne weiteres einsichtig, daß aufgrund des bei gleichem Minutenvolumen deutlich erhöhten Widerstandes die maximale Beschleunigung der Schwimmratten geringer ist. Ähnlich verminderte Beschleunigungswerte stellte KISSLING (1976) bei Goldblattratten fest, die bekanntlich einen renalen Hochdruck aufweisen. Während allerdings bei seinen Untersuchungen die geringere Anstiegssteilheit durch eine verlängerte Austreibungszeit kompensiert wird, ist hier bei verlängerter Gipfelzeit die Dauer der Austreibungsphase unverändert.

Eine weitere mögliche Ursache für die verminderte Verkürzungsgeschwindigkeit des Schwimmermyokards könnten als Folge des Dauertrainings aufgetretene Veränderungen der Fasertextur sein, die als zusätzliche Widerstände in die Nachbelastung eingehen und so die Verkürzung der Myokardfasern beeinträchtigen. Im akuten Versuch stellten JACOB und WEIGAND (1966) und KISSLING und JACOB (1972) einen quantitativ unterschiedlichen positiv inotropen Einfluß auf die Absolutwerte in der isovolumetrischen und der auxotonischen Phase der Herzaktion fest. Dabei diskutierten sie intramyokardiale Reibungs- und Deformationswiderstände, die bei der Verkürzung der Myokardfasern als Komponente der Nachbelastung auftreten. Allerdings spricht bei der quantativ viel ausgeprägteren Herzvergrößerung nach Nierenarterienstenose nichts für eine nennenswerte Erhöhung der intramyokardialen Reibungswiderstände (KISSLING, 1976), so daß bei der relativ geringen Trainingshypertrophie eigentlich keine veränderten Kontraktionsbedingungen der einzelnen Myokardfasern anzunehmen sind, die die auxotonische Phase beeinflussen könnten, obwohl etwa die unterschiedlich veränderten V_{max}-Werte für eine Andersartigkeit der Trainingshypertrophie sprechen.

Der scheinbare Widerspruch, daß bei verminderter auxotonischer Kontraktionsgeschwindigkeit unter isovolumetrischen Bedingungen die belastete und unbelastete Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements erhöht gefunden wird, könnte seine Erklärung in der Abhängigkeit der myokardialen Verkürzungsgeschwindigkeit von der Nachbelastung finden. Es zeigt sich nämlich, daß die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit regelmäßig vor Beginn der Austreibungsphase erreicht wird und somit von der Nachbelastung unabhängig ist. Der höhere mittlere Blutdruck der Schwimmratten könnte durchaus bei erhöhter isovolumetrischer Druckanstiegsgeschwindigkeit die auxotonische Verkürzungsgeschwindigkeit der Myokardfasern vermindern, so daß diese Diskrepanz einzig und allein auf äußeren mechanischen Bedingungen beruht.

5.3. Messung der Kontraktilitätsreserven durch Ca^{++}-Stimulation

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, experimentell die Leistungsreserven des hypertrophierten Herzens zu erfassen. In Untersuchungen von BEZNAK (1958) war das durch akute Volumenbelastung provozierte maximale Herzminutenvolumen bei druckhypertrophierten Rattenherzen gegenüber Kontrollen erhöht. ALEXANDER u. Mitarb. (1962) beobachteten eine Zunahme der Druckbelastbarkeit des Kaninchenmyokards nach Aortenstenose. SCHEUER und STEZOSKI (1972) fanden, daß schwimmtrainierte Rattenherzen unter hypoxischen Bedingungen eine doppelt so große Arbeit und Leistung vollbringen können.

Da die trainingshypertrophierten Herzen auf eine Steigerungsfähigkeit des Herzzeitvolumens ausgerichtet sind, wäre die körperliche Belastung sicher die angemessenste Methode zur Bestimmung der Leistungsreserven. Dies ist jedoch experimentell an Ratten nicht durchführbar. Außerdem kann wohl aufgrund zahlloser Untersuchungen an Höchstleistungssportlern als gesichert gelten, daß das Sportherz einem untrainierten Herzen bei körperlicher Belastung überlegen ist.

Um einen Einfluß der Körperperipherie auf die Leistungsfähigkeit des Herzens möglichst auszuschalten, wurde durch inotrope Stimulation die Kontraktilitätsreserve bestimmt. Anstelle einer Katecholaminstimulation, bei der zusätzlich eine veränderte Katecholaminempfindlichkeit des hypertrophierten Myokards zu berücksichtigen gewesen wäre (HEIN und JANKE, 1977), wurden direkt Ca^{++}-Ionen verabreicht. So kann untersucht werden, in welchem Ausmaß auch die trainingshypertrophierten Herzen mit gesteigerter myokardialer Leistungsfähigkeit noch durch inotrope Intervention beeinflußbar sind. Insbesondere die Klärung der Frage, inwieweit durch Ca^{++}-Zufuhr der Kontraktionsablauf des nicht-hypertrophierten an den des hypertrophierten Herzens angeglichen

werden kann, könnte Hinweise ergeben für den Mechanismus, welcher der gesteigerten myokardialen Leistungsfähigkeit zugrunde liegt.

Druck- und Spannungsentwicklung

Bei beiden Kollektiven steigt mit Erhöhung der Ca^{++}-Konzentration der von gegebener diastolischer Ausgangslage entwickelte maximale isovolumetrische Druck bzw. die isovolumetrische Gipfelspannung an. Das ist aufgrund der "Sliding-Filament-Theorie" ohne weitere zu erwarten, denn die erhöhte Ca^{++}-Konzentration kann durch vermehrte Bindung der Troponin-Moleküle die Zahl der aktiven Interaktionspunkte steigern, so daß bei gleichem Überlappungsgrad der Filamente größere systolische Spannungen erzielt werden (KATZ, 1970).

Vergleicht man das Ausmaß der inotropiebedingten Drucksteigerung bei Kontroll- und Schwimmratten, so fällt auf, daß die systolischen Spitzenwerte der Kontrollen im Bereich geringer diastolischer Füllungen und Drucke nur gering erhöht sind, während bei größeren Ausgangslagen die Kontraktilitätssteigerung viel ausgeprägter ist. Die trainierten Herzen weisen im Bereich kleiner diastolischer Ausgangslagen sehr erhebliche inotropiebedingte Druckerhöhungen auf, reagieren dagegen bei großen enddiastolischen Füllungen und Drucken nur noch wenig auf die inotrope Intervention. Ein ähnliches Verhalten der beiden Kollektive nach Ca^{++}-Gabe ergibt sich nach Umrechnung von Druck und Volumen in Spannungen.

Die muskelphysiologische Grundlage für dieses Phänomen ist unklar. Das Rattenmyokard muß auch nicht unbedingt repräsentativ für alle Säugerspezies sein.

Aus dem Vergleich der nach maximaler inotroper Stimulation gewonnenen Maximakurven ist eine Annäherung der beiden Kollektive zu vermuten.

Unter Ca^{++}-Einfluß läßt sich ebenfalls eine Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit bzw. der Entwicklungsgeschwindigkeit der Spannung beobachten. Auch dies entspricht der "Sliding-Filament-Theorie", denn die nach Ca^{++}-Gabe bei gegebener Sarkomerenlänge vermehrte Anzahl an Querbrücken kann eine bestimmte Last schneller bewältigen, somit muß die Anstiegsgeschwindigkeit der Spannung bei gegebener Vordehnung ansteigen.

Der Vergleich zwischen Kontroll- und Schwimmratten zeigt auch bei den Geschwindigkeitsparametern das Phänomen, daß die Antwort der trainierten Herzen auf inotrope Intervention im Bereich kleiner enddiastolischer Füllungen weitaus größer ist, die Kontrollherzen dagegen von hohen diastolischen Ausgangswerten aus eine deutlichere inotropiebedingte Steigerung erkennen lassen. Die Gipfelzeiten der Schwimmratten sind zwar noch immer bei gegebenem systolischem Druck erniedrigt, doch läßt sich dieser Unterschied nirgendwo statistisch sichern.

Auch anhand der Geschwindigkeitsparameter läßt sich eine gewisse Annäherung der beiden Kollektive nach Ca^{++}-Zufuhr erkennen, wobei allerdings die trainingshypertrophierten Herzen noch immer einen deutlich schnelleren Spannungs- bzw. Druckanstieg aufweisen.

V_{max} nach Ca^{++}-Gabe

Während die entscheidende Rolle der Ca^{++}-Ionen bei der Brückenbildung zwischen Aktin und Myosin unbestritten ist, herrscht in der Literatur noch weitgehend Uneinigkeit darüber, ob und wie Ca^{++}-Ionen die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit des Herzmuskels beeinflussen.

Die vorliegenden Resultate zeigen eine statistisch nicht zu sichernde Steigerung sowohl der isovolumetrischen Gipfelspannung als auch der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements bei beiden Kollektiven. Die inotropiebedingte Verlagerung der Spannungs-Geschwindigkeits-Kurve ist bei den trainierten Tieren zwar ausgeprägter, doch muß bei der Interpretation bedacht werden, daß das isovolumetrische Mechanogramm bei gleichen, relativ geringen diastolischen Wandspannungen analysiert wurde. Wie bereits erwähnt, werden Druck bzw. Spannung und ganz besonders die Geschwindigkeitswerte der Schwimmerherzen bei geringer Vordehnung durch Ca^{++}-Gabe viel stärker beeinflußt als die der Kontrollherzen, so daß die unterschiedlich erhöhten V_{max}-Werte allein aus der Wahl der diastolischen Spannung erklärt werden können, nicht aber den allgemeinen Rückschluß auf eine erhöhte Inotropiesteigerung der trainierten Tiere zulassen.

Einige Autoren, zu denen besonders KATZ (1970) gehört, führen die Wirkung der Ca^{++}-Ionen ausschließlich auf einen "On-Off-Mechanismus" der Brückenaktivierung zurück. Demnach sollte wohl die entwickelte Spannung von der Ca^{++}-Konzentration abhängen, nicht aber die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit, bei der ja keine festen Brückenbindungen vorliegen sollen. PODOLSKY und TEICHHOLZ (1970) belegten diese Hypothese experimentell und führten die von einigen Untersuchern festgestellte Ca^{++}-Abhängigkeit von V_{max} auf innere Kräfte zurück, die bei deren V_{max}-Bestimmungen nicht berücksichtigt worden seien.

Im Gegensatz dazu beobachtete SONNENBLICK bereits 1962 einen Anstieg von V_{max} nach Ca^{++}-Gabe. JULIAN (1971) wies am isolierten Skelettmuskel nach, daß die Ca^{++}-Abhängigkeit von V_{max} nicht auf eine innere Last zurückgeführt werden kann. Nachdem in letzter Zeit die meisten Autoren (z.B. BRUTSAERT u. Mitarb., 1973; JACOB u. Mitarb., 1973) eine eindeutige Abhängigkeit der lastfreien Verkürzungs-

geschwindigkeit von der Ca^{++}-Konzentration nachweisen konnten, setzt sich eigentlich immer mehr die Auffassung durch, daß der Ca^{++}-Effekt nicht allein durch eine Erhöhung der Anzahl aktiver Brücken erklärt werden kann. Geht man davon aus, daß die Geschwindigkeit der lastfreien Verkürzung von der spezifischen ATPase-Aktivität des Aktomyosin abhängig ist (BÁRÁNY, 1967), müßte Ca^{++} die Energieumsatzrate beeinflussen, indem es die Aktivität der ATPase einer bereits aktivierten Querbrücke steigert.

Neuere Befunde weisen darauf hin, daß die Verkürzung des Muskels wesentlich komplizierter ist als angenommen. GERGELY (1977) bestreitet einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Verkürzungsgeschwindigkeit und der ATPase-Aktivität in dem Sinn, daß eine langsamere Hydrolyserate des ATP einen längeren Kontakt der Myosinbrücke mit dem Aktin bedingt und so die Verkürzungsgeschwindigkeit abnimmt. Nach seinen Angaben ist bei der Kippbewegung der Interaktionsbrücken die ATP-Spaltung lediglich ein Teilprozeß, der zudem sehr schnell abläuft und keineswegs geschwindigkeitsbestimmend ist.

Die Frage, ob Ca^{++}-Ionen nur die Zahl der aktiven Querbrükken beeinflussen, oder ob sie darüber hinaus die Geschwindigkeit der Kippbewegung durch einen Einfluß auf die ATP-Spaltung verändern, kann so überhaupt nicht gestellt werden. Die vorliegenden Befunde weisen auf einen Einfluß der Ca^{++}-Ionen sowohl auf die maximale Spannungsentwicklung als auch auf die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit hin. Wie die aktivierende Rolle der Ca^{++}-Ionen auf die einzelnen Teilschritte des Kontraktionszyklus genau aussieht und in welchem Zusammenhang die Struktur der Myosin-Untereinheiten mit der Verkürzungsgeschwindigkeit steht, müssen weitergehende Forschungen klären.

Angleichung der Kontraktionsabläufe nach Ca^{++}-Gabe

Die durch die Analyse der Druck-Volumen- und Längen-Spannungs-Beziehungen sich abzeichnende Angleichung der Kontraktionsabläufe der trainingshypertrophierten und der nichthypertrophierten Herzen wird erhärtet durch den formalen Vergleich der isovolumetrischen Mechanogramme am Optimum. Während bei physiologischen Ca^{++}-Spiegeln signifikante Unterschiede im systolischen Gipfeldruck, Druck am Wendepunkt und allen Geschwindigkeitsparametern feststellbar sind, liegt nach Ca^{++}-Applikation nur noch der Druck am Wendepunkt der Schwimmratten signifikant über dem der Kontrollen, alle übrigen Unterschiede haben sich deutlich verringert.

Nach diesen Befunden ist anzunehmen, daß während des langsamen Vorgangs der Trainingshypertrophie in der Herzmuskelzelle morphologische, biochemische, elektrophysiologische oder sonstige Veränderungen stattgefunden haben, die bei physiologischen Ca^{++}-Spiegeln die myokardiale Leistungsfähigkeit erhöhen, und die darüber hinaus von den Herzen nichttrainierter Tiere durch Ca^{++}-Überschuß "kompensiert" werden können.

KAUFMANN u. Mitarb. (1971) konnten durch Ca^{++}-Zufuhr tendenziell eine Annäherung der signifikant verminderten querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit druckhypertrophierter Katzenpapillarmuskeln an Kontrollwerte erreichen. Damit sollte die Hypothese einer Ca^{++}-Mangel-Insuffizienz hypertrophierter Herzen (FLECKENSTEIN, 1967) unterstützt werden. Diese Theorie ist jedoch abzulehnen, denn von Pathologen wurde wiederholt bestritten, daß eine hypertrophierte Herzmuskelzelle durch die Verlängerung der Diffusionsstrecke von der versorgenden Blutkapillare Mangel an irgendeinem Substrat leiden könnte. Ein Ca^{++}-Mangel ist schon deshalb nicht zu erwarten, weil das sarkoplasmatische Retikulum während des Hypertrophieprozesses proportional zum Volumen mitwächst (WENDT-GALLITELLI und JACOB, 1977).

Viel eher wäre an morphologische oder funktionelle Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulum zu denken, dessen Vesikel als intrazelluläre Ca^{++}-Speicher dienen, die aus ihrem Vorrat auf den elektrischen Reiz hin eine adäquate Menge an Ca^{++}-Ionen freisetzen und nach dem Kontraktionsablauf wieder aufnehmen. Korrelative Zusammenhänge zwischen dem Ca^{++}-Stoffwechsel des sarkoplasmatischen Retikulum und den kontraktilen Eigenschaften wurden von vielen Autoren (z.B. SUKO u. Mitarb., 1970; NAYLER u. Mitarb., 1971; SACK u. Mitarb., 1977) in verschiedenen Stadien unterschiedlicher Hypertrophieformen bei mehreren Tierarten festgestellt, jedoch müssen bei deren Interpretation die erheblichen Speziesunterschiede bedacht werden. Tatsächlich konnten PENPARGKUL u. Mitarb. (1977) auch bei Schwimmratten einen erhöhten Ca^{++}-Stoffwechsel des sarkoplasmatischen Retikulum feststellen. Nach ihren Untersuchungen war bei gleichen Ca^{++}-Spiegeln die Aufnahme und Speicherung von Ca^{++}-Ionen zu jeder Zeit signifikant erhöht. Das würde bedeuten, daß pro Aktionspotential eine größere Ca^{++}-Menge freigesetzt werden kann, was zu einer Verbesserung der elektro-mechanischen Kopplungsbedingungen am trainingshypertrophierten Myokard führt. Die daraus resultierende höhere und schnellere Spannungsentwicklung könnte von den Kontrollen durch Ca^{++}-Zufuhr im Überschuß aufgeholt werden.

Seit kurzem ist bekannt, daß die innere Mitochondrienmembran die Fähigkeit zur Bindung und Freisetzung von Ca^{++} hat und so die Mitochondrien auch an der Regulation des intrazellulären Ca^{++}-Flusses beteiligt sein könnten (LEHNINGER, 1974). Am druckhypertrophierten rechten Katzenventrikel stellten SACK u. Mitarb. (1977) eine signifikant höhere mitochondriale Ca^{++}-Bindung fest, die sehr eng mit der verminderten Relaxationsgeschwindigkeit korrelierte. Über die Mitochondrien als "Ca^{++}-Puffer" liegen am trainingshypertrophierten Myokard noch keine Untersuchungen vor, und es ist sicher falsch, von druckbelasteten Katzen direkt auf trainierte Ratten zu schließen. Doch wäre eine

Beteiligung dieses Mechanismus an dem verbesserten kontraktilen Status der Schwimmerherzen vorstellbar.

Weiterhin könnte ein unterschiedlicher Verlauf des Aktionspotentials eine Rolle spielen. TRITTHART u. Mitarb. (1975) haben beim Myokard hypertrophierter Katzenventrikel eine eindeutige Verlängerung der Plateauphase beobachtet, was gleichbedeutend ist mit einer verlängerten Dauer des Ca^{++}-Einstroms. Dieser Befund konnte an druckhypertrophierten Rattenherzen bestätigt werden (GÖLCH, 1977). Über trainingshypertrophierte Herzen liegen keine entsprechenden Untersuchungen vor, doch ist es denkbar, daß über ein verlängertes Aktionspotential die elektro-mechanischen Kopplungsbedingungen und damit die myokardiale Leistungsfähigkeit verbessert werden. Ca^{++}-Zufuhr verkürzt bekanntlich die Dauer des Aktionspotentials, so daß durchaus über eine Angleichung der elektrischen Erscheinungen an eine Annäherung der Kontraktionsabläufe im Ca^{++}-Überschuß gedacht werden könnte. Es ist sicher nicht zu erwarten, daß die mechanischen Eigenschaften ausschließlich über den Verlauf des Aktionspotentials reguliert werden, doch könnten derartige Veränderungen als Teilprozeß bei der Hypertrophie durchaus eine Rolle spielen.

Als Ursache für die Verbesserung der kontraktilen Eigenschaften, die durch Ca^{++}-Zufuhr zumindest teilweise ausgleichbar sind, könnten schließlich Veränderungen der kontraktilen Proteine selbst bzw. der Regulatorproteine diskutiert werden. Insbesondere die veränderte Stöchiometrie der leichten Myosinketten (MEDUGORAC u. Mitarb., 1975b) könnte einen Einfluß auf den kontraktilen Elementarprozeß haben. Ob sich allerdings auch am Myokard, wie am glatten Gefäßmuskel (MRWA und RÜEGG, 1976), Ca^{++}-Ionen in physiologischen Konzentrationen direkt an die leichten Myosinketten anlagern und so unabhängig vom eigentlichen Regulator Troponin den Kontraktionsvorgang beeinflussen, ist bisher nicht bekannt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt am gesichertsten ist zweifellos der Zusammenhang zwischen den funktionellen Veränderungen des sarkoplasmatischen Retikulum und dem kontraktilen Status des Myokard. Daß die Unterschiede in der myokardialen Leistungsfähigkeit zwischen trainingshypertrophierten und nichthypertrophierten Herzen auch nach Ca^{++}-Zufuhr nicht völlig verschwinden, liegt wahrscheinlich an der Vermehrung der kontraktilen Proteine pro Querschnittseinheit. Die erhöhte Aktomyosinkonzentration des Schwimmermyokard bedeutet eine vermehrte Anzahl aktivierbarer Brücken, die auch durch Ca^{++}-Überschuß nicht ausgleichbar ist.

5.4. Schlußfolgerungen

Die unter Ruhebedingungen gefundenen Resultate können dahingehend interpretiert werden, daß die myokardiale Leistungsfähigkeit der Schwimmratten anhand der in der isovolumetrischen Phase bestimmten Parameter erhöht ist. In der Austreibungsphase beeinträchtigen veränderte äußere mechanische Bedingungen, insbesondere der erhöhte periphere Widerstand, die Werte der trainierten Tiere, ohne daß etwa aus der verminderten Beschleunigung des Blutes auf eine Kontraktilitätsminderung geschlossen werden darf. Der aus dem isovolumetrischen Mechanogramm berechnete Wert für die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit weist eindeutig auf eine Verbesserung des elementaren Kontraktionsprozesses hin.

Die durch Ca^{++}-Gabe provozierte Kontraktilitätssteigerung der trainingshypertrophierten Herzen ist geringer als die der Kontrollherzen. Die bei physiologischen Ca^{++}-Spiegeln verbesserte myokardiale Leistungsfähigkeit wird von den Herzen untrainierter Tiere durch Ca^{++}-Zufuhr zum großen Teil aufgeholt. Es liegt der Schluß nahe, daß die verbesserte myokardiale Leistungsfähigkeit der trainingshyper-

trophierten Herzen überwiegend auf einer verbesserten Ca^{++}-Utilisation im weitesten Sinne beruht, wobei die funktionelle Hyperplasie des sarkoplasmatischen Retikulum (PENPARGKUL u. Mitarb., 1977) sicher eine wichtige Rolle spielt. Eine völlige Angleichung der Hämodynamik von trainierten und untrainierten Herzen durch Ca^{++}-Gabe kann es freilich nicht geben, da infolge des Dauertrainings eingetretene morphologische Veränderungen, wie Herzvergrößerung oder Veränderungen der Konzentration und Struktur der kontraktilen Proteine, bestehen bleiben.

Versucht man schließlich, die doch recht geringen Unterschiede in den herzdynamischen Werten zwischen trainierten und untrainierten Tieren, sowie die verminderte Kontraktilitätsreserve der Schwimmratten in Einklang zu bringen mit der enormen Höchstleistungsfähigkeit, wie sie bei Sportlern bekannt ist, so kann man nicht umhin, nach dem Sinn einer trainingsbedingten Herzvergrößerung zu fragen. Während das chronisch druck- oder volumenbelastete Herz ständig mit dieser Belastung fertig werden muß, zielt das intermittierende Training darauf ab, daß das Herz bei Bedarf die Auswurfleistung erheblich steigern kann. In Ruhe muß das Sportherz keine größere Leistung vollbringen als das Kontrollherz.

Ganz entsprechend fanden Sportmediziner nahezu unveränderte Ruhewerte bei Sportherzen. Einige Untersucher leiteten anhand gewisser "Kontraktilitätsindizes" aus dem verminderten Sympathikustonus, der mit einer Beta-Rezeptorenblockade bei Normalherzen vergleichbar ist, eine Kontraktilitätsminderung der Sportherzen in Ruhe ab (z.B. CLAUSEN u. Mitarb., 1969; WINK u. Mitarb., 1973; ROST und DREISBACH, 1975).

Erst bei körperlicher Dauerbelastung kommt die hämodynamische Überlegenheit der Sportherzen zum Tragen. Durch die verbesserte Kapillarisierung der Muskulatur sinkt der

periphere Widerstand ab und ermöglicht eine enorme Steigerungsfähigkeit des Herzzeitvolumens bei rationeller Arbeitsbewältigung. Die Ruhewerte sind daher am ehesten als Ausdruck einer Ökonomisierung des Herzens im Hinblick auf eine möglichst große Dauerbelastbarkeit zu betrachten. Eindeutig in diese Richtung zielen die biochemischen Befunde von PENPARGKUL und SCHEUER (1970), die bei den Herzen schwimmtrainierter Ratten eine verminderte Laktatproduktion als Ausdruck einer gesteigerten aeroben Reserve beobachteten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, welche Veränderungen der Herzdynamik nach langdauerndem körperlichem Training auftreten. Die elektromagnetische Stromstärkemessung bietet die Möglichkeit, neben der in früheren Arbeiten nach kürzerer Trainingszeit bereits untersuchten isovolumetrischen Phase die Parameter der Austreibungsphase zu analysieren. Außerdem wird durch Ca^{++}-Stimulation untersucht, inwieweit sich die myokardiale Leistungsfähigkeit der trainingshypertrophierten Herzen noch steigern läßt, und ob der Kontraktionsablauf der Kontrollherzen durch Ca^{++}-Zufuhr an den der trainierten Herzen angeglichen werden kann.

2. Als Versuchstiere dienten 94 junge, männliche Sprague-Dawley-Ratten, von denen 46 Tiere ein 18-wöchiges intensives Schwimmtraining absolvierten. In Urethan-Narkose wurden der Druck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel, der zentrale Systemdruck in der A. carotis, das Schlagvolumen, sowie die Volumenstromstärke und die Beschleunigung des Blutes in der Aortenwurzel gemessen und registriert. Unterschiedliche Ventrikelfüllungen wurden durch intermittierendes Abklemmen der V. cava inf. erzielt, isovolumetrische Bedingungen durch Abklemmen der Aorta ascendens geschaffen. Die inotrope Stimulation erfolgte durch intraventrikuläre Gabe von $2 \cdot 10^{-5}$ Mol Ca^{++}, wobei die isovolumetrischen Registrierungen in dem in Vorversuchen festgestellten Zeitraum der maximalen inotropen Wirkung vorgenommen wurden.

3. Aus den registrierten Größen wurden anhand eines dickwandigen Kugelmodells des linken Ventrikels die systolische und die diastolische mittlere Wandspannung, sowie der Elastizitätsmodul und die diastolische Spannung in Wandmitte berechnet. Unter Zugrundelegung zweier Herzmuskelmodelle, dem Maxwell- und dem Voigt-Modell, wurden aus dem aufsteigenden Ast des isovolumetrischen Mechanogramms die Verkürzungsgeschwindigkeiten des kontraktilen Elements berechnet und Spannungs-Geschwindigkeits-Diagramme erstellt. Die nicht meßbare lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit wurde durch Extrapolation mit Polynomen 5. Grades ermittelt.

4. Durch das körperliche Training nahmen das Herzgewicht und das Gewicht des linken Ventrikels signifikant zu. Das Körpergewicht reduzierte sich, so daß das Gewicht des linken Ventrikels der schwimmtrainierten Herzen bei Bezug auf das Körpergewicht hochsignifikant über dem der Kontrollen liegt.

5. Die diastolische Minimakurve der trainierten Herzen zeigt insgesamt einen flacheren Verlauf. Da eine aktive Verschiebung der Minimakurve im Sinne einer Tonusminderung weitestgehend ausgeschlossen ist, wird der flachere Verlauf durch die Zunahme der Ventrikelkapazität infolge eines Längenwachstums der Myokardfasern hinreichend erklärt.

6. Die Rechtsverlagerung der isovolumetrischen Maximakurve der Schwimmratten ist Folge der abgeflachten Minimakurve. Die Überhöhung der systolischen Druck-Volumen-Beziehung spricht für eine vergrößerte Arbeitskapazität der trainingshypertrophierten Herzen. Wegen der durch den Hypertrophieprozeß veränderten Kammergeometrie darf daraus jedoch nicht auf eine Steigerung der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit geschlossen werden.

7. Die Geschwindigkeitsparameter in der isovolumetrischen Phase werden durch das körperliche Training verändert. Ein gegebener Spitzendruck wird in kürzerer Zeit und mit erhöhter maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit erreicht. Doch dürfen aus der erhöhten Leistungsfähigkeit des Gesamtorgans keine unmittelbaren Rückschlüsse auf querschnittsbezogene Parameter gezogen werden.

8. Die elastischen Wandeigenschaften, die anhand des Elastizitätsmoduls analysiert wurden, ändern sich während des Schwimmtrainings kaum, so daß für gleiche diastolische Wandspannungen nahezu gleiche Sarkomerenlängen angenommen werden können. Aus der bei gegebener diastolischer Wandspannung erhöhten systolischen Spannungsentwicklung ergibt sich eine Steigerung der querschnittsbezogenen Leistungsfähigkeit der trainierten Herzen, die auf einer erhöhten Konzentration der kontraktilen Proteine beruhen könnte und daher über den elementaren Kontraktionsprozeß nichts aussagt.

9. Trotz der vielfältigen Einwände gegen die Bestimmung der lastfreien Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements, zumal am Gesamtventrikel, wurde V_{max} berechnet, da dies tatsächlich die einzige Größe ist, die, unabhängig von der Myofibrillendichte, Rückschlüsse auf den elementaren Kontraktionsprozeß erlaubt. Als Folge des Schwimmtrainings sind sowohl die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit als auch die maximale entwickelte Spannung gesteigert, so daß sich bei den trainierten Herzen eine erhebliche Vergrößerung der Fläche unter der Spannungs-Geschwindigkeits-Kurve ergibt, die als Maß für die myokardiale Leistungsfähigkeit bei gegebener Vorbelastung gilt. Dieser Befund steht in Einklang mit Ergebnissen am Papillarmuskelpräparat und weist auf eine leichte Verbesserung der elementaren Myokardfunktion hin.

10. Das Schlagvolumen und die Spitzenstromstärke der Schwimmerherzen sind bei einem gegebenen enddiastolischen Volumen leicht vermindert. Dies ist zu erwarten, denn bei gleicher Ventrikelfüllung und gleichen elastischen Wandeigenschaften ist aufgrund der vergrößerten Ventrikelkapazität der trainingshypertrophierten Herzen die Sarkomerenlänge und damit die Vordehnung geringer. Das Ruheschlagvolumen der "Sportherzen" ist jedoch mit ziemlicher Sicherheit größer als das der Kontrollen, da der Arbeitspunkt der Herzen erfahrungsgemäß kurz unterhalb des Optimums und das Optimum der trainingshypertrophierten Herzen bei viel höheren enddiastolischen Volumina liegt.

11. Mit zunehmender Herzfrequenz zeigen Systolendauer und Austreibungszeit bei beiden Kollektiven eine deutliche, die Anspannungszeit eine geringe Abnahme. Kontroll- und Schwimmratten zeigen, besonders in dem bei der Auswertung überwiegend berücksichtigten Frequenzbereich von 200 - 250 Schlägen/min, keine wesentlichen Unterschiede.

12. Die maximale Beschleunigung des Blutes in der Aortenwurzel der Schwimmratten ist gegenüber Kontrolltieren bei gegebener Ventrikelfüllung deutlich vermindert. Dies könnte darauf beruhen, daß d^2V/dt^2_{max} stark vom peripheren Widerstand abhängt, der bei den trainierten Tieren bei gleichem Minutenvolumen aufgrund eines erhöhten mittleren Aortendrucks größer ist. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt, möglicherweise spielen Streßreaktionen der Tiere beim Schwimmen eine Rolle.

    Da die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit vor Beginn der Austreibungsphase erreicht wird und somit von der Nachbelastung unabhängig ist, stellt die gefundene Erhöhung von dP/dt_{max} keinen Widerspruch zur verminderten

auxotonischen Kontraktionsgeschwindigkeit dar, sondern verdeutlicht die Abhängigkeit der auxotonischen Parameter vom peripheren Widerstand. Rückschlüsse auf eine Kontraktilitätsminderung der trainingshypertrophierten Herzen sind anhand der reduzierten maximalen Beschleunigung nicht zulässig.

13. Erstaunlicherweise wird die geringere Anstiegssteilheit der Stromstärkekurve nicht durch eine Verlängerung der Austreibungszeit kompensiert. Jedes Schlagvolumen wird von den trainierten Herzen mit derselben Spitzenstromstärke in gleicher Zeit ausgeworfen wie von Kontrollherzen, wobei aufgrund der verminderten Beschleunigung des Blutes die maximale Stromstärke signifikant später erreicht wird.

14. Gegen einen gegebenen totalen peripheren Widerstand werfen die trainierten Herzen bei gleicher Frequenz ein größeres Minutenvolumen mit höherer Austreibungsgeschwindigkeit aus als die Kontrollherzen.

15. Bekanntlich erhöhen Ca^{++}-Ionen die Zahl der Querbrücken pro Sarkomerenabschnitt, so daß die Spannungsentwicklung gesteigert ist, was am Gesamtherzen als Erhöhung des Drucks und der Druckanstiegsgeschwindigkeit meßbar ist. Dabei steigt die Druckanstiegsgeschwindigkeit stärker an als die Druckamplitude, was sich in einer verkürzten Gipfelzeit äußert.

16. Die inotropiebedingte Steigerung von Druckamplitude und Druckanstiegsgeschwindigkeit ist bei beiden Kollektiven nicht über den gesamten Meßbereich konstant. Entsprechendes gilt für die Spannungswerte. Die Spitzenwerte der Kontrollherzen werden im Bereich geringer enddiastolischer Füllungen und Drucke durch Ca^{++}-Zufuhr nur gering erhöht, während die Kontraktilitätssteigerung

bei hohen diastolischen Ausgangswerten viel ausgeprägter ist. Die trainingshypertrophierten Herzen weisen bei kleinen diastolischen Ausgangslagen beträchtliche inotropiebedingte Erhöhungen von Spitzendruck bzw. Spitzenspannung und maximaler Anstiegsgeschwindigkeit auf, reagieren jedoch im Bereich großer diastolischer Ventrikelfüllungen und -drucke nur noch wenig auf die Ca^{++}-Stimulation. Die muskelphysiologische Grundlage hierfür ist unklar, jedoch scheint sich aus diesem Phänomen eine gewisse Angleichung der Kontraktionsabläufe nach Ca^{++}-Zufuhr anzudeuten.

17. Ca^{++}-Gabe erhöht bei beiden Kollektiven neben der maximalen Wandspannung auch die lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements, bei der nach der klassischen Sliding-filament-Theorie keine festen Querbrücken, die ja den Angriffspunkt für die Ca^{++}-Ionen darstellen sollen, bestehen. Demnach müssen der Kontraktionsvorgang und die aktivierende Rolle der Ca^{++}-Ionen viel komplexer sein als bisher angenommen.

18. Über die Quantität der inotropiebedingten Steigerung der maximalen Wandspannung und von V_{max} läßt sich praktisch nichts aussagen, da die kontrakilitätssteigernde Wirkung der Ca^{++}-Ionen bei beiden Kollektiven nicht über den gesamten diastolischen Meßbereich konstant ist und somit die Ca^{++}-bedingte Vergrößerung der Ordinatenabschnitte weitgehend von der Wahl der diastolischen Wandspannung abhängt.

19. Die Unterschiede im Kontraktionsablauf am Optimum zwischen Kontroll- und Schwimmerherzen werden durch Ca^{++}-Zufuhr wesentlich verringert. Bei physiologischen Ca^{++}-Spiegeln entwickeln die trainingshypertrophierten Herzen, statistisch gesichert, mit gesteigerter maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit höhere Drucke am Wendepunkt

und am Gipfelpunkt des isovolumetrischen Mechanogramms, während nach inotroper Stimulation nur noch der Druck am Wendepunkt signifikant höher ist. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß am Optimum der enddiastolische Druck der trainierten Herzen kleiner, das enddiastolische Volumen dagegen erheblich größer ist als das der Kontrollherzen.

20. Als mögliche Ursachen für die verbesserte Myokardfunktion der trainingshypertrophierten Herzen können morphologische, biochemische und elektrophysiologische Veränderungen diskutiert werden. Die entscheidende Rolle scheint das sarkoplasmatische Retikulum zu spielen, das nach körperlichem Training einen erhöhten Ca^{++}-Stoffwechsel aufweist (PENPARGKUL u. Mitarb., 1977). So könnten auch die größeren Kontraktilitätsreserven der Herzen untrainierter Tiere verständlich werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ALEXANDER, N., GOLDFARB, T., DRURY, D.R.: Cardiac performance of hypertensive aorta-constricted rabbits.
Circ. Res. 10, 11-16 (1962)

BÁRÁNY, M.: ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening.
J. Gen. Physiol. 50, 197-218 (1967)

BAUEREISEN, E., HAUCK, G., JACOB, R., PEIPER, U.: Enddiastolische Druck-Volumen-Relationen und Arbeitsdiagramme des intakten Herzens im natürlichen Kreislauf in Abhängigkeit von Herzfrequenz, Adrenalinwirkung und Vagusreiz.
Pflügers Arch. 281, 216-230 (1964)

BEVEGARD, S., HOLMGREN, A., JONSSON, B.: Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position.
Acta Physiol. Scand. 57, 26-50 (1963)

BEZNAK, M.: Cardiac output in rats during the development of cardiac hypertrophy.
Circ. Res. 6, 207-212 (1958)

BHAN, A.K., SCHEUER, J.: Effects of physical training on cardiac actomyosin ATPase activity.
Amer. J. Physiol. 223, 1486-1490 (1972)

BHAN, A.K., SCHEUER, J.: Effects of physical training on cardiac myosin ATPase activity.
Amer. J. Physiol. 228, 1178-1182 (1975)

BRUTSAERT, D.L., CLAES, V.A., GOETHALS, M.A.: Effect of calcium on force-velocity-length relations of heart muscle of the cat.
Circ. Res. 32, 385-392 (1973)

CLAUSEN, J.P., LARSEN, O.A., TRAP-JENSEN, J.: Physical training in the management of coronary artery disease.
Circulation 40, 143-154 (1969)

CREWS, J., ALDINGER, E.E.: Effect of chronic exercise on myocardial function.
Amer. Heart J. 74, 536 (1967)

FLECKENSTEIN, A.: Stoffwechselprobleme bei der Myocardinsuffizienz.
Verh. dtsch. Ges. Path. 51, 15-30 (1967)

FRANK, O.: Zur Dynamik des Herzmuskels.
Z. Biol. 32, 371-437 (1895)

GEBHARDT, W., REINDELL, H.: Tonus und Kontraktilität des Herzens.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 736-742 (1964)

GERGELY, J.: Molecular aspects of muscle contraction and regulation.
Basic Res. Cardiol. 72, 109-117 (1977)

GILMORE, J.P., CINGOLANI, H.E., TAYLOR, R.R., McDONALD, R.H.: Physical factors and cardiac adaptation.
Amer. J. Physiol. 211, 1219-1226 (1966)

GOLTZ, D., STEIL, E., GÜLCH, R., JACOB, R.: Einfluß eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf das Mechanogramm des Rattenventrikelmyokards.
Pflügers Arch. 335, R 14 (1972)

GRIMM, A.F., KUBOTA, R., WHITEHORN, W.V.: Properties of myocardium in cardiomegaly.
Circ. Res. 12, 118-124 (1963)

GÜLCH, R.: Das Kontraktionsgeschehen des Warmblütermyokards unter variabler Vorbelastung sowie unter veränderten elektro-mechanischen Kopplungsbedingungen.
Dissertation Tübingen 1974

GÜLCH, R.: New aspects to the dynamic stiffness of cardiac muscle.
Pflügers Arch. 359, R 24 (1975)

GÜLCH, R.: Persönliche Mitteilung (1977)

GÜLCH, R., JACOB, R.: Length-tension diagram and force-velocity relations of mammalian cardiac muscle under steady-state conditions.
Pflügers Arch. 355, 331-346 (1975)

HANSIS, M.L.: Veränderungen in der Mechanik des Rattenherzens nach körperlichem Training unter besonderer Berücksichtigung der Druck-Volumen-Beziehungen.
Dissertation Tübingen 1975

HEIN, B., JANKE, J.: Restriction of ß-adrenergic responsiveness in hypertrophied ventricular myocardium of rats.
Basic Res. Cardiol. 72, 279-285 (1977)

HENSCHEN, S.W.: Skilauf und Skiwettlauf. Eine medizinische Sportstudie. Mitteilungen aus der Medizinischen Klinik in Upsala, Band 2. Jena 1899

HEPP, A., HANSIS, M., GÜLCH, R., JACOB, R.: Left ventricular isovolumetric pressure-volume relations, "diastolic tone", and contractility in the rat heart after physical training.
Basic Res. Cardiol. 69, 516-532 (1974)

HILD, R., SICK, L.: Das Druck-Volumen-Diagramm des isolierten spontan schlagenden Katzenherzens.
Z. Biol. 107, 51-66 (1955)

HUXLEY, A.F., SIMMONS, R.M.: Proposed mechanism of force generation in striated muscle.
Nature 233, 533-538 (1971)

JACOB, R.: Wechselbeziehungen zwischen Volumen und Leistung des linken Ventrikels im akuten Versuch. Ärztl. Forsch. 22, 329-348 (1968)

JACOB, R., WEIGAND, K.H.: Die endsystolischen Druck-Volumenbeziehungen als Grundlage einer Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels in situ. Pflügers Arch. 289, 37-49 (1966)

JACOB, R., GÜLCH, R.W., HOLUBARSCH, Ch.: Influence of Ca^{++}-ions on the maximum velocity of shortening (V_{max}) of the unloaded cat papillary muscle. Pflügers Arch. 339, R 11 (1973)

JACOB, R., GÜLCH, R., HOLUBARSCH, Ch., KISSLING, G.: Die Bewertung der myokardialen Leistungsfähigkeit. Muskelphysiologische Grundlagen und methodische Probleme. Med. Klinik 70, 1347-1365 (1975a)

JACOB, R., KISSLING, G., MOSER, H., SCHNIZER, W.: Zur Existenz einer hypoxischen oder regulativen Tonusminderung des Herzens. Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 41, 267-271 (1975b)

JACOB, R., KÄMMEREIT, A., MEDUGORAC, I., WENDT-GALLITELLI, M.F.: Maximalgeschwindigkeit der lastfreien Verkürzung (V_{max}), myokardiale Leistungsfähigkeit und "Kontraktilitätsindizes" beim hypertrophierten Myokard. Z. Kardiol. 65, 392-400 (1976)

JULIAN, F.J.: The effect of calcium on the force-velocity relation of briefly glycerinated frog muscle fibers. J. Physiol. 218, 117-145 (1971)

JULIAN, F.J., SOLLINS, M.R.: Regulation of force and speed of shortening in muscle contraction. Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol. 27, 635-646 (1973)

KÄMMEREIT, A., MEDUGORAC, I., STEIL, E., JACOB, R.: Mechanics of isolated ventricular myocardium of rats conditioned by physical training.
Basic Res. Cardiol. 70, 495-507 (1975)

KAUFMANN, R.L., HOMBURGER, H., WIRTH, H.: Disorder in excitation-contraction coupling of cardiac muscle from cats with experimentally produced right ventricular hypertrophy.
Circ. Res. 28, 346-357 (1971)

KATZ, A.M.: The contractile proteins of the heart.
Physiol. Rev. 50, 63-158 (1970)

KINDERMANN, W., KEUL, J., REINDELL, H.: Grundlagen zur Bewertung leistungsphysiologischer Anpassungsvorgänge.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1372-1379 (1974)

KISSLING, G.: Dynamik und Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels im akuten und chronischen Versuch.
Habilitationsschrift Tübingen 1976

KISSLING, G., GACK, K.: Quantitative Untersuchungen über das Ausmaß der elastischen Hysterese beim linken Ventrikel des Hundeherzens.
Pflügers Arch. 316, R 13 (1970)

KISSLING, G., JACOB, R.: Isometrische und auxotonische Maxima des linken Ventrikels bei Hunden mit eröffnetem Thorax.
Pflügers Arch. 312, 22 (1969)

KISSLING, G., JACOB, R.: Begrenzende Faktoren für die Steigerungsfähigkeit des Schlagvolumens durch positive Inotropie.
Pflügers Arch. 335, 153-166 (1972)

KISSLING, G., SEGARRA-DOMENECH, J., JACOB, R.: Nachkontraktionen als Ursache einer spätdiastolischen "Tonuszunahme" des Herzens.
Z. Kreislaufforschg. 58, 34-43 (1969)

KISSLING, G., GASSENMAIER, T., WENDT-GALLITELLI, M.F., JACOB, R.: Pressure-volume relations, elastic modulus, and contractile behaviour of the hypertrophied left ventricle of rats with Goldblatt II hypertension. Pflügers Arch. 369, 213-221 (1977)

KOLIN, A.: An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 35, 53 (1936)

LEHNINGER, A.: Ca^{++} transport by mitochondria and its possible role in the cardiac contraction-relaxation cycle. Circ. Res. 34 und 35, Suppl. III, 83-90 (1974)

LINZBACH, A.J.: Herzhypertrophie und kritisches Herzgewicht. Klin. Wschr. 26, 459-463 (1948)

LOCHNER, W., ARNOLD, G.: Koronarer Perfusionsdruck und Kontraktilität. In: Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik, Hrsg.: REINDELL, H., KEUL, J., DOLL, E., Thieme Stuttgart (1968)

MEDUGORAC, I., KÄMMERER, A., JACOB, R.: Myofibrillar protein-concentration, Ca^{++}-ATPase activity, and contractile capability of the hypertrophied rat myocardium. Pflügers Arch. 359, R 12 (1975a)

MEDUGORAC, I., KÄMMERER, A., JACOB, R.: Einfluß eines chronischen Schwimmtrainings auf Struktur und Enzymaktivität von Myosin beim Rattenmyokard. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356, 1161-1171 (1975b)

MRWA, U., RÜEGG, J.C.: Calcium activation of vascular contractile proteins.
In: Ionic activations on vascular smooth muscle, Hrsg.: BETZ, E., Springer Berlin, Heidelberg, New York (1976)

NAYLER, E.G., MERRILLES, N.C.R., CHIPPERFIELD, D., KURTZ, J.B.: Influence of hyperthyreoidism in the uptake and binding of calcium by cardiac microsomal fractions and on mitochondrial structure.
Cardiovasc. Res. 5, 469 (1971)

NOBLE, M., ELSE, W.: Reexamination of the applicability of the Hill model of muscle to cat myocardium.
Circ. Res. 31, 580-589 (1972)

NOBLE, M.I.M., TRENCHARD, D., GUZ, A.: Left ventricular ejection in conscious dogs: I. Measurement and significance of the maximum acceleration of blood from the left ventricle.
Circ. Res. 19, 139-147 (1966)

PARMLEY, W.W., SONNENBLICK, E.H.: Series elasticity in heart muscle.
Circ. Res. 20, 112-123 (1967)

PENPARGKUL, S., SCHEUER, J.: The effect of physical training upon the mechanical and metabolic performance of the rat heart.
J. Clin. Invest. 49, 1859-1868 (1970)

PENPARGKUL, S., REPKE, D.I., KATZ, A.M., SCHEUER, J.: Effect of physical training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum.
Circ. Res. 40, 134-138 (1977)

PODOLSKY, R.J., TEICHHOLZ, L.E.: The relation between calcium and contraction kinetics in skinned muscle fibres.
J. Physiol. 211, 19-35 (1970)

POLLACK, G.H., HUNTSMAN, L.L., VERDUGO, P.: Cardiac muscle models.
Circ. Res. 31, 569-579 (1972)

REICHEL, H.: Kritik der Muskelmodelle und ihre Anwendbarkeit auf das Myokard des Warmblüters.
In: Das chronisch kranke Herz, Hrsg.: ROSKAMM, H., REINDELL, H., Schattauer Stuttgart-New York (1973)

REINDELL, H., DELIUS, L.: Klinische Beobachtungen über die Herzdynamik beim gesunden Menschen.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 193, 639 (1948)

REINDELL, H., KLEPZIG, H., STEIM, H., MUSSHOFF, K., ROSKAMM, H., SCHILDGE, E.: Herz, Kreislaufkrankheiten und Sport.
Johann Ambrosius Barth München (1960)

REINDELL, H., GEBHARDT, W., STEIM, H.: Ein Beitrag zur Dynamik des gesunden und kranken Herzens.
Arch. Kreislaufforschg. 34, 145 (1961)

ROBINSON, B., zit. bei BRUNS,
Münch. med. Wschr. 20, 1003 (1909)

ROSKAMM, H., REINDELL, H., MUSSHOFF, K., KÖNIG, K.: Die Beziehungen zwischen Herzgröße und Leistungsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Sportlern im Vergleich zu männlichen und weiblichen Normalpersonen.
Arch. Kreislaufforschg. (1960)

ROSS, J., COVELL, J.W., SONNENBLICK, E.H., BRAUNWALD, E.: Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats.
Circ. Res. 18, 149-163 (1966)

ROST, R., DREISBACH, W.: Veränderungen im Bereich der zentralen Hämodynamik durch körperliches Training.
Sportarzt und Sportmedizin 26, 32-40 (1975)

ROST, R., SCHNEIDER, K.W., STEGMANN, N.: Vergleichende echokardiographische Untersuchungen am Herzen des Leistungssportlers und des Nichttrainierten.
Med. Welt 23, 1088-1093 (1972)

RUSHMER, R.F., VAN CITTERS, R.L., FRANKLIN, D.L.: Some axioms, popular notions and misconceptions regarding cardiovascular control.
Circulation 27, 118-141 (1963)

SACK, D.W., COOPER, G., HARRISON, C.E.: The role of Ca^{++} ions in the hypertrophied myocardium.
Basic Res. Cardiol. 72, 268-273 (1977)

SALISBURY, P.F., CROSS, C.E., RIEBEN, P.A.: Intramyocardial pressure and strength of left ventricular contraction.
Circ. Res. 10, 608-623 (1962)

SANDLER, H., DODGE, H.T.: Left ventricular tension and stress in man.
Circ. Res. 13, 91-104 (1963)

SCHEUER, J., STEZOSKI, S.W.: Effect of physical training on the mechanical and metabolic response of the rat heart to hypoxia.
Circ. Res. 30, 418-429 (1972)

SCHWAIGERER, S.: Umdrehungsschalen.
In: HÜTTE: Des Ingenieurs Taschenbuch, Band 1, S. 951, Ernst und Sohn Berlin (1955)

SIEBER, G.: Mechanische und bioelektrische Effekte von endogenem Acetylcholin am Ventrikelmyokard verschiedener Warmblüterspezies.
Dissertation Tübingen 1972

SONNENBLICK, E.H.: Force-velocity relations in mammalian heart muscle.
Amer. J. Physiol. 202, 931-939 (1962)

SONNENBLICK, E.H.: Series elastic and contractile elements in heart muscle: changes in muscle length. Amer. J. Physiol. 207, 1330-1338 (1964)

STARLING, E.H.: Das Gesetz der Herzarbeit. In: Abhandlungen und Monographien aus dem Gebiet der Biologie und Medizin, Hrsg.: LIPSCHÜTZ, H., Bircher Bonn-Leipzig (1920)

STEVENSON, J.A.F., FELEKI, V., RECHNITZER, P., BEATON, J.R.: Effect of exercise on coronary tree size in rat. Circ. Res. 15, 265-269 (1964)

STRAUB, H.: Das Arbeitsdiagramm des Säugetierherzens. Pflügers Arch. 169, 564-594 (1917)

SUKO, J., VOGEL, H.K., CHIDSEY, C.A.: Intracellular calcium and myocardial contractility: III. Reduced calcium uptake and ATPase of the sarcoplasmic reticular fraction prepared from chronically failing calf hearts. Circ. Res. 27, 235-247 (1970)

TAYLOR, R.R., COVELL, J.W., ROSS, J.: Left ventricular function in experimental aorto-caval fistula with circulatory congestion and fluid retention. J. Clin. Invest. 47, 1333-1342 (1968)

TRITTHART, H., LUEDKE, H., BAYER, R., STIERLE, H., KAUFMANN,R.: Right ventricular hypertrophy in cat. - An electrophysiological and anatomical study. J. Molec. Cell. Cardiol. 7, 163 (1975)

ULLRICH, K.J., RIECKER, G., KRAMER, K.: Das Druckvolumendiagramm des Warmblüterherzens. Pflügers Arch. 259, 481-498 (1954)

WENDT-GALLITELLI, M.F., JACOB, R.: Time course of electron microscopic alterations in the hypertrophied myocardium of Goldblatt rats.
Basic Res. Cardiol. 72, 209-213 (1977)

WETTERER, E.: Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten Gefäß.
Z. Biol. 98, 26-36 (1937)

WEZLER, K.: Der diastolische Herztonus.
Z. Kreislaufforschg. 51, 651, 838, 907 (1962)

WINK, K., ROSKAMM, H., SCHWEIKHART, S., REINDELL, H.: Der Einfluß körperlicher Belastung auf die Kontraktilität des hypertrophierten linken Ventrikels bei Hochleistungssportlern.
Z. Kardiol. 62, 366-379 (1973)

Herrn Professor Dr. R. Jacob möchte ich für das Thema dieser Arbeit und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. G. Kissling, der durch viele Ratschläge und Anregungen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Für die Assistenz bei der Durchführung der Versuche bin ich Herrn R. Ercegovac sehr dankbar.

Lebenslauf

Am 1. 10. 1954 wurde ich, Martin Oswald Puhm, als Sohn des Buchhalters Oswald Puhm und seiner Frau Meta geb. Saile in Stuttgart geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule in Weil der Stadt. Am 1. April 1965 trat ich in das Johannes-Kepler-Gymnasium in Weil der Stadt ein, wo ich am 4. 6. 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1973/74 immatrikulierte ich mich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen für das Fach Medizin und bestand dort am 25. 8. 1975 die ärztliche Vorprüfung. Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 31. 3. 1977 ab, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 15. 3. 1979, ebenfalls in Tübingen. Nach Absolvieren des praktischen Jahres bestand ich am 22. 4. 1980 in Tübingen den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321